MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Victor PÂNTEA, Lilia COJUHARI, Constantin SPÎNU

HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Recomandări metodice

Chișinău
2013

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra boli infecțioase FECMF

Victor PÂNTEA, Lilia COJUHARI, Constantin SPÎNU

HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Recomandări metodice

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

616.36-002(076.5)
P 25

Aprobat de Consiliului metodic central
al IP USMF *Nicolae Testemiţanu;* proces verbal nr.4 din 20.02.2013

Autori:
Victor Pântea – dr. hab. med., prof. univ.
Lilia Cojuhari – dr. med., conf. univ.
Constantin Spînu – dr. hab. med., prof. univ., Om Emerit al RM,
Centrul Naţional de Sănătate Publică

Recenzenţi:
Constantin Andriuţă – dr. hab. med., prof. univ., Om Emerit al RM,
Catedra boli infecţioase, tropicale şi parazitologie
medicală
Sergiu Ghinda – dr. hab. med., prof. cercet., Institutul de
Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc"

Redactor: *Stela Chimacovschi*
Machetare computerizată: *Vera Florea*

Această lucrare este destinată cadrelor didactice, catedrelor de la FECMF a IP USMF „Nicolae Testemiţanu", dar şi medicilor de boli infecţioase, de familie, epidemiologi, hepatologi, gastroenterologi, rezidenţilor infecţionişti şi poate fi utilizată în instruirea studenţilor de la Facultatea de Medicină.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII

Pântea, Victor.
Hepatita virală C acută: Recomandări metodice/ Victor Pântea, Lilia Cojuhari, Constatin Spânu; Instituţia Publică Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", Catedra boli infecţioase FECMF. – Chişinău: CEP *Medicina*, 2013. – 68 p.
Bibliogr.: p. 60-68 (127 tit.). – 50 ex.
ISBN 978-9975-113-88-5.
616.36-002(076.5)
P 25

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

ANA - anticorpi antinucleari (antinuclear antibodies)
AMA - anticorpi antimitocondriali (antimitocondrial antibodies)
ALAT - alaninaminotransferază
ASAT - aspartataminotransferază
ARN - acid ribonucleic
ADN acid adenonucleic
F-1-F-A - monofosfatfructozaldolază
F-1-6-FA - difosfatfructozaldolază
LDH_5 - lactodehidrogenază, fracţia 5
MDH_3 - malatdehidrogenază, fracţia 3
MDH_4 - malatdehidrogenază, fracţia 4
A_3 - aldolază, fracţia 3
LT - limfocitele T
Th - limfocitele T helper
NK - natural killer
Ts - limfocite T supresoare
γ-IFN - gama interferon
CIC - complexe imune circulante
IgM - imunoglobulinele clasei M
IgG - imunoglobulinele clasei G
IgA imunoglobulinele clasei A
VHC - virusul hepatitei C
VHB - virusul hepatitei B
VHG - virusul hepatitei G
HVCA - hepatita virală C acută
HVB - hepatita virală B
LTC - celule C citotoxice
LKM - anticorpi antimicrosomali (antibodies to liver /kidney microsome)
SMA - anticorpi antifibră musculară netedă (smooth muscule antibodies)
SLA - anticorpii împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (soluble liver antigen)
PCR - reacţie a polimerazei în lanţ (polymerase chain reaction)
RA recţii adverse
NCR - regiune noncodantă
N - normă
RM - republica Moldova
HLA - antigen leucocitar uman (human leucocyte antigene)
GGT - gama glutamiltranspeptidaza
ELISA - enzyme linked immunosorbent assay
RIBA - recombinant immunoblot assay

1. ACTUALITATE

Problema hepatitei virale cu virusul hepatic C rămâne o problemă de importanţă mondială, cu impact individual, social şi economic. În întreaga lume, peste 200 milioane de persoane, care constituie 3% din populaţia globului, sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi, înregistrate anual. În acelaşi timp, cronicizarea hepatitei virale C acute variază între 50–90%. Principalele cauze care intervin în cronicizarea maladiei sunt vârsta, sexul, modalitatea de transmitere şi prezenţa unor cofactori, cum ar fi: consumul alcoolului, starea imună a gazdei.

Progresele înregistrate în studierea hepatitei cu virusul hepatic C au fost axate preponderent pe studierea particularităţilor clinice şi de tratament ale formelor cronice şi mai puţin ale celor acute. Obiectivele cercetărilor noastre au constituit studierea particularităţilor clinice, epidemiologice, imunologice şi de tratament în hepatita virală C acută. Studiile ştiinţifice moderne au demonstrat că determinarea ARN-VHC este una dintre metodele precoce în diagnosticul hepatitei cu virusul hepatic C. Scopul nostru a fost să investigăm nu doar ARN-VHC, dar şi genotipul, fiind bine cunoscut faptul că genotipul 1b este mai rezistent la tratamentul antiviral.

Determinarea spectrului anti-VHC (anticorpii către proteinele structurale şi nestructurale) a demonstrat importanţa lor în diagnosticul hepatitei virale C acute, studii, care până în prezent nu s-au efectuat în Republica Moldova şi cercetări ale statusului imun.

Se ştie că tratamentul de elecţie al hepatitei cu virusul hepatic C este combinat pegasys+copegus. În Republica Moldova este aprobat tratamentul antiviral combinat, constituit din PEG Interferon (Pegasys, PegIntron) şi Ribavirină (Copegus).

2. ETIOLOGIE

Virusul hepatic C a fost clonat în anul1988 de o grupă de cercetători, în frunte cu M. Houghton şi Choo Q., care au utilizat noi metode molecular-biologice din plasma cimpanzeilor infectaţi cu acest virus. La cimpanzeii infectaţi, ARN-VHC devine detectabil în sânge la 3 zile după inoculare. În urma descoperirii VHC, a devenit posibilă identifi-

carea şi exprimarea antigenului nestructural al acestuia, permiţând astfel elaborarea unui test serologic pentru identificarea anticorpilor anti-VHC.

VHC este un hepacivirus ARN mic (monocatenar), cu diametrul de 40–60 nm, din familia *flaviviridae*. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt: virusurile GB (GB-A şi GB-B) şi G (VHG), virusul febrei galbene şi virusul denga.

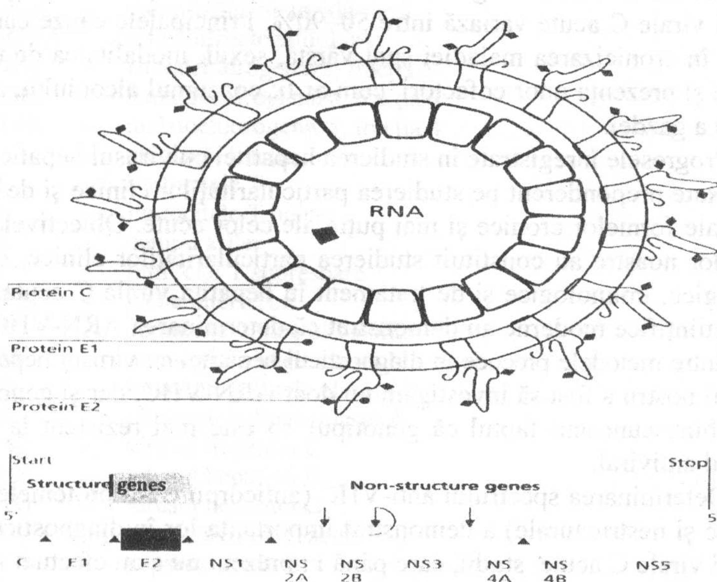


Fig. 1. **Structura virusului hepatic C.**

Tabelul 1

StructuraVHC

Regiunile structurale					**Regiunile nonstructurale**							
5'	NCR	C	E1	E2 NS1	NS2	NS3	NS 4A	NS 4B	NS 5A	NS 5B	NSR	3'

NCR – regiunea noncodantă.
C – miezul.
E1 – învelişul.

E2/NS1 – învelişul.
NS2 – proteaza.
NS3 – proteaza, helicaza.
NS4 – replicaza
NS5 – polimeraza.

Genomul VHC este reprezentat de un lanţ ARN-pozitiv. Lungimea ARN-VHC este de 9,4 Kb (Kilobaze) şi cuprinde o regiune de 5' noncodantă (NCR), o singură structură deschisă de citire (ORF), de aproximativ 9000 nucleotide (903–9099 baze) şi o regiune scurtă de 3 (NTR).

Extremitatea 5' noncodantă este conservantă şi, cu cele 324 de baze nucleotidice ale ei, intervine în replicarea VHC şi în patogenia infecţiei cu HVC. La acest nivel sunt codificate 2 proteine structurale glicozilate de anvelopă (E_1 şi E_2) şi proteina de capsidă (C), asemănătoare cu proteina core a VHB.

Extremitatea opusă terminală 3' este scurtă, conţine proteine nonstructurale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) şi genele corespunzătoare: gena NS2 pentru o metaloproteinază (Zn^{+2}), gena NS3 pentru proteaze şi helicaze (care intervin în replicarea sau formarea proteinelor nestructurale dintr-un precursor) şi genele NS4-5, codate pentru ARN-polimeraza ARN-dependentă.

Proteinele genomului (C_{22} pentru regiunea C, C_{33c} pentru NS3, C_{100} pentru NS4 şi NS5 pentru regiunea NS5) sunt folosite la detectarea anticorpilor anti-HVC în diagnostic. Proteina C_{200} reprezintă o fuziune de proteine, cuprinzând C_{33c} şi C_{1003}. Apariţia în ficat şi în ser a ARN-VHC poate fi provocată markerul unei infecţii acute cu VHC, precedând creşterea în ser a ALAT, apariţia simptomelor sau a anticorpilor faţă de VHC (anti-HVC). Anti-C_{22-3} şi anti-C_{33c} pot fi primii anticorpi anti-VHC, care apar în infecţia cu VHC. Anti-NS5 apar ceva mai târziu, iar apariţia anti-C_{100-3} semnifică începutul limitării infecţiei acute. Nivelele titrului anticorpilor anti-C_{22-3} pot fi menţinute, crescute o perioadă considerabilă de timp, titrurile anticorpilor anti-C_{33c}, anti-NS5 şi anti-C_{100-3} scad treptat.

În hepatita cronică cu VHC, ARN-VHC este detectat în mod constant pe parcursul infecţiei. Replicarea VHC se poate mări şi poate avea un anumit rol în progresia afectării hepatice. La aceşti pacienţi, anticorpii anti-HVC rămân pozitivi timp de mai mulţi ani.

VHC este heterogen, iar secvenţializarea regiunii NS5 a diferenţiat 6 genotipuri (grupuri majore 1–6), cu subtipurile filogenice a, b, c, pentru care există 2 clasificări.

Tabelul 2

Tipurile şi subtipurile genomice ale VHC

Simmonds	Okamoto
1a	I
1b	II
1c	–
2a	III
2b	IV
2c	–
3a	V
3b	–
4a	–
5a	–
6a	–

Genotipurile 1a şi 1b apar în 60% din infecţiile cu VHC, genotipul 2 – în 14%, genotipul 3 – în 6%, asocierile de genotipuri – în 4%.

Simmonds notează genotipurile: 1', 1b, 2', 2b, 3', 3b, 4, 5, 6. Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate şi cvasispecii. În revista „Intervirology" (1994), el descrie 9 grupuri, 23 de subgrupuri, 52 izolate.

Genotipurile condiţionează severitatea bolii şi face posibilă infectarea succesivă cu mai multe tulpini virale, influenţează răspunsul la terapia cu interferoni şi împiedică prepararea vaccinurilor eficiente.

Subtipurile. Au fost constatate peste 90 de subtipuri, acestea diferă prin 20–23% în secvenţa nucleotidică, în funcţie de regiunea genomică şi sunt desemnate cu litere mici din alfabetul latin: 1a, 1b, etc.

Izolatele desemnează mutaţiile, care prezintă o variaţie a secvenţelor între 2–15%, la pacienţii cu acelaşi subtip.

Cvasispeciile reprezintă un pol de variante virale, genetic distincte, dar strâns înrudite, existente la un pacient infectat, care au grad de divergenţă de 1–5% în secvenţa nucleotidică.

Prezenţa cvasispeciilor indică faptul că un subiect infectat nu prezintă o populaţie virală omogenă, ci un spectru heterogen de variante

genomice, care conferă virusului posibilitatea de a supravieţui, prin selecţia mutantelor adaptate cel mai bine condiţiilor de mediu. Studiile de *Kinetică virală* au relevat potenţialul replicativ ridicat al VHC: zilnic se produc $4x10^{10}$–$1x10^{13}$ la copii cu T 1/2 = 1,5–4,5 ore şi turnover-ul de 97–99,9%, ceea ce înseamnă că într-o singură zi, întreaga populaţie a VHC se reînnoeşte. În comparaţie cu virusul HIV, numărul noilor virioni apăruţi depăşeşte 10 miliarde zilnic; circa 30–50% dintre virionii existenţi la un moment dat provin din celulele infectate în ziua precedentă; durata medie a unui ciclu replicativ al HIV in vivo este de 1, 2 zile; timpul necesar formării unei noi generaţii virale pentru HIV este de 2, 6 zile. VHB are o rată de replicare înaltă, zilnic producându-se 10^{10}–10^{13} virioni. Turnover-ul (T/2 pool-ului seric) VHB – de 1–2 zile.

S-a constatat că diversificarea rapidă a genotipului 1 şi a subtipurilor 1a şi 1b este rezultatul timpului recent de expansiune, situat în urmă cu aproximativ 100 de ani şi se leagă de transfuziile de sânge şi administrarea derivatelor de sânge pentru genotipul 1b şi de consumul drogurilor pentru genotipul 1a.

Începând cu anul 1960, genotipul 3 s-a răspândit rapid la consumatorii de droguri pe cale i/v. Tendinţa de diversificare, de asemenea, este diferită. În timp ce evoluţia genetică a genotipului 1b a încetinit, din cauza transmiterii pe cale transfuzională a genotipurilor 1a şi 3a, evoluţia genetică a devenit mai rapidă şi diversificată, datorită unei adevărate epidemii, care se răspândesc prin transmitere a acestora la consumatorii de droguri pe cale i/v.

Tabelul 3

Repartiţia geografică a genotipurilor VHC

Regiunile	Genotipurile
Europa de Vest şi SUA	1a,1b, 2a, 2b şi 3a
Europa de Sud şi Est şi Republica Moldova	1b
Japonia şi Taivan	1b, 2 şi 2b
Tailand, Singapore, Bangladesh, India de Est	3
Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală	4
Africa de Sud	5
Hong Kong	6a

Genotipul 1b (72%) este frecvent întâlnit în Europa, SUA şi Australia şi determină infecţii posttransfuzionale, recurente, la persoanele cu transplant hepatic şi cu viremii înalte, modificările citopatice favorizând evoluţia cirogenă. În Republica Moldova, cel mai frecvent genotip este 1b: 95,5% şi 97,8%. Genotipul 1 este asociat cu o formă mai severă a maladiei hepatice, cu rate mari de cronicizare, cu un risc mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, a transplantului hepatic şi cu un răspuns moderat la tratamentul cu interferoni.

Variabilitatea genomică este modalitatea, prin care VHC reuşeşte să persiste în organismul uman, învingând acţiunea sistemului imun, determinând evoluţia cronică a bolii, creând dificultăţi în obţinerea unui vaccin eficace. Repartiţia geografică a genotipurilor este prezentată în *tabelul 3*.

3. EPIDEMIOLOGIE

Hepatita virală cu virusul C constituie o problemă de sănătate publică mondială. În întreaga lume, circa 200 milioane de persoane, aproximativ 3% din populaţia mondială sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate în lume anual. Incidenţa infecţiei simptomatice noi cu virusul C a fost estimată în 1–3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidenţa reală a infecţiei noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice).

Republica Moldova este o zonă endemică nu doar pentru hepatitele B şi D, dar şi pentru hepatita C. În ultimii ani, în RM s-a constatat o scădere lentă a morbidităţii, a infecţiei acute cu virusul hepatic C. În anul 2006 au fost înregistrate 111 cazuri, în anul 2007–101 cazuri, în anul 2008–109 cazuri. Aportul, în studierea HVCA în RM, l-au marcat savanţii C. Andriuţă, S. Ţibuleac, V. Pântea, R. Gâlcă, S. Raţă.

Prevalenţa anticorpilor anti-VHC, la donatorii voluntari de sânge, este de:

- 0,01–0,05% în Canada, nordul Europei şi nordul SUA;
- 0,5–1,5% în Japonia, bazinul Mării Mediterane, sudul SUA, Brazilia, China, România;
- 3,5–6,4% în unele regiuni din Africa: Libia, Egipt;
- 4,3% în Republica Moldova (în cercetările din ultimii ani ai secolului XX – 5–6%).

Sursa de infecție este omul bolnav (formele asimptomatice, cronice, acute).

Infecția VHC se transmite: parenteral, habitual, sexual, vertical (de la mamă la făt).

Principala cale de transmitere este cea parenterală, care se poate realiza prin:

- injectarea drogurilor i/v, folosind repetat sau în colectiv aceleași ace și seringi (28–70%), se infectează adolescenții de 15–17 ani și tinerii de 18–29 de ani;
- manopere medicale: stomatologice, chirurgicale, ginecologice, angiografii, endoscopii, acupunctură și nemedicale (tatuaj, manichiură, pedichiură cu utilizarea instrumentarului de multiplă folosință);
- hemodializă și hemotransfuzie, infecția cu VHC apare în 2% din cazuri (înainte de introducerea testelor anti-VHC și a distrugerii virusului prin încălzire, 60–90% dintre bolnavii hemofilici erau anti-VHC pozitivi);
- infectarea cu VHC (1–5%) des întâlnită la stomatologi, chirurgi, reanimatologi, ginecologi, asistente medicale;
- efectuarea transfuziilor de sânge și derivatele acestuia. Frecvența hepatitelor posttransfuzionale a scăzut considerabil, dar 80–90% din totalul acestora sunt determinate de VHC.

Transmiterea VHC, prin efectuarea transfuziilor de sânge, a scăzut considerabil, datorită controlului donatorilor, dar se menține acolo unde nu există posibilități materiale, pentru efectuarea testărilor. Prezența, în sânge, a ARN-VHC la persoanele cu anticorpii anti-VHC cu valori normale ale transaminazelor, justifică faptul că aceștia sunt potențial infecțioși.

Calea habituală reprezintă infectarea intrafamilială de la persoana bolnavă sau purtătoare de VHC, folosirea în comun a aparatului de ras, a periuțelor de dinți, a seringilor și a acelor, a truselor de manichiură sau a oricăror altor obiecte tăioase, prin contacte sexuale neprotejate; manopere nemedicale cu instrument contaminat insuficient sterilizat în instituțiile de deservire socială (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, instalarea verigilor în ombelic, buze, limbă etc.) și modalități de ritual.

Calea sexuală joacă un rol secundar în transmiterea VHC, din cauza nivelului scăzut al VHC în spermă şi al secreţiei vaginale (5–10%): prostituate – 6%, heterosexuali – 4%, homosexuali – 3%.

Transmiterea verticală de la gravidele cu viremii înalte a VHC este rară (10%):

- infecţia perinatală poate fi posibilă în 3–9% din cazuri;
- alaptarea este mai puţin riscantă.

VHC se transmite prin ***organele transplantate***. Astfel, 85–100% din recipienţii unui organ ARN-VHC pozitiv transplantat provoacă infecţia VHC.

Calea de transmitere a infecţiei cu VHC rămâne necunoscută în 20–40% din cazuri.

Receptivitatea este generală. Toate persoanele, care nu au suportat hepatita virală C în niciuna dintre formele sale sunt considerate receptive la infecţia cu VHC. S-a menţionat că hepatita virală cu virusul hepatic C frecvent se depistează la tineri. În funcţie de prevalenţa infecţiei, de distribuţia infecţiei pe grupe de vârstă, se pot diferenţia trei profiluri epidemiologice ale transmiterii infecţiei:

–*tipul I* se caracterizează prin prevalenţa scăzută la persoanele cu vârsta până la 20 de ani, prin creşterea prevalenţei la persoanele adulte (30–49 de ani) şi scăderea ratei la persoanele cu vârsta peste 50 de ani (SUA şi Australia);

–*tipul II* se caracterizează printr-o prevalenţă scăzută la copii şi la adulţii tineri, riscul maxim fiind la persoanele cu vârsta între 30 şi 50 de ani (Japonia şi Italia);

–*tipul III* se caracterizează prin creşterea prevalenţei odată cu vârsta, dar rata infecţiei creşte la toate vârstele (Egipt).

Referitor la incidenţa HVC în diferite grupuri de vârstă există păreri contradictorii. Conform unor autori, virusul afectează prevalent persoanele cu vârstă de 20–39 de ani, conform altor autori, incidenţa maximă revine vârstei mai înaintate, de 44–45 de ani. După datele lui Шахгильдян. И. В., hepatita acută virală C se răspândeşte la vârstă de 16–25 de ani printre narcomani (epidemia narcomaniei). Într-un studiu recent s-a demonstrat că rata cronicizării, la indivizii cu vârsta până la 20 de ani, a fost de 30%, în timp ce la cei cu vârsta peste 20 de ani a avut o evoluţie cronică în 76% din cazuri. În cazul distribuţiei morbidităţii prin HVC în funcţie de sex există păreri contradictorii. Astfel, după

părerea lui Francis C., morbiditatea prin HVC survine frecvent la ambele sexe, iar conform părerilor lui Deuffic S. şi Buffat L., bărbaţii sunt afectaţi mai frecvent decât femeile.

Pentru realizarea studiilor noastre au fost examinaţi 113 pacienţi cu HVC acută, internaţi în IMSP SCBI „Toma Ciorbă".

Din anamneza epidemiologică s-a stabilit că infectarea prin intervenţii parenterale (chirurgicale, stomatologice) s-a produs la 66 (58,4%) de bolnavi; prin relaţii sexuale s-au infectat numai 7 bolnavi (6,2%); prin transfuzia derivatelor sânguine, infectarea a avut loc la 1 bolnav (0,9%); donator de sânge a fost numai 1 bolnav (0,9%); infectarea prin droguri i/v s-a produs la 6 pacienţi (5,3%), iar prin tatuaje – la un pacient (0,9%). Pe cale habituală s-au molipsit 13 pacienţi (11,5%). Nu s-au depistat modalităţile de infectare la 18 pacienţi –15,9% – *(fig. 2)*.

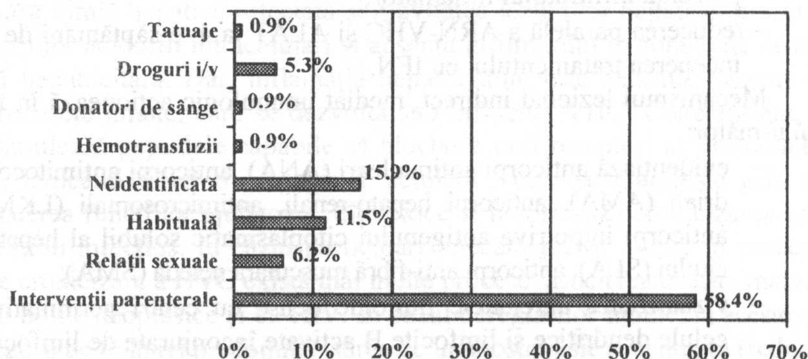


Fig. 2. **Frecvenţa căilor de infectare a pacienţilor aflaţi în studiu cu HVC acută.**

Din *figura 2* se observă că la pacienţii cu HVC acută au predominat intervenţiile parenterale (58,4%), prin droguri i/v (5,3%) şi relaţii sexuale (6,2%), ceea ce confirmă rezultatele studiilor mondiale despre riscul infectării persoanelor ce consumă droguri. Majoritatea pacienţilor care au folosit droguri i/v erau în câmpul muncii.

Manoperele parenterale i/m sau i/v s-au constatat la 17 pacienţi (15,0%). Intervenţiile chirurgicale s-au efectuat la 20 de pacienţi (17,7%), iar cele stomatologice – la 29 de pacienţi (25,7%).

4. PATOGENIE

VHC provoacă leziuni hepatice direct, prin mecanism citopatic şi indirect, mediat imunologic.

Mecanismul lezional direct se realizează prin:

- apartenenţa VHC la familia flavivirusurilor, recunoscute pentru potenţialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă);
- corelaţia dintre masa virală hepatică infectantă şi gravitatea leziunilor hepatice;
- prezenţa corpilor acidofili şi absenţa infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară;
- distribuţia pătată a zonelor de necroză;
- evoluţia paralelă între ALAT şi replicarea VHC, independent de prezenţa infiltratului inflamator;
- reducerea paralelă a ARN-VHC şi ALAT la 4–6 săptămâni de la începerea tratamentului cu IFN.

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic acţionează în felul următor:

- evidenţiază anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi antimitocondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, antimicrosomali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA);
- vizualizează agregatele limfoide dense cu centri germinativi, celule dendritice şi limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper şi T citotoxice/supresoare activate; majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricţionate HLA I, faţă de antigenele VHC;
- limfocitele T citotoxice, provenite de la bolnavii cu HC provocată de VHC, lizează, în culturi de celule, hepatocitele autologe restricţionate HLA I, în timp ce hepatocitele alogenice nerestricţionate HLA sunt ignorate;
- deşi răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresiunea leziunilor hepatice datorită persistenţei VHC. Persistenţa VHC este rezultatul eludării sistemului imun de VHC, prin intermediul mutanţilor genomici, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice.

5. IMUNOLOGIE

Virusul hepatic C determină inflamaţie hepatică atât prin efect citopatic direct, cât şi prin injurie mediată pe cale imunologică.

VHC, asemeni celorlalte virusuri hepatice, este un virus hepatotrop, dar se poate replica şi în afara ficatului (în celule mononucleare din sânge, limfocitele T şi B, fiind considerat „virus limfotropic"). Virusul hepatic C „evada" de sub supravegherea imunologică (*immune escape virus*), iar particularităţile reacţiilor imune în HVC acută – drept „o taină nedezlegată". Un rol important în persistenţa virusului în organismul-gazdă îl joacă heterogenitatea înaltă a VHC.

S-a descoperit că VHC, spre deosebire de VHB, posedă capacităţi hepatolitice directe. În favoarea mecanismului lezional citopatic direct pledează: apartenenţa VHC la familia flavivirusurilor, corelarea dintre masa virală hepatică infectată şi gravitatea leziunilor hepatice, prezenţa corpilor acidofili intracelulari şi absenţa infiltratului în zonele de necroză hepatocitară. Dar, inflamaţia hepatocitului este cauzată, deseori de procesele imune, care se dezvoltă sub influenţa VHC. Concomitent, el stimulează peptidele capabile să blocheze unii receptori ai limfocitelor T, indicând astfel o „anergie T celulară", care se manifestă prin reducerea funcţiilor ajutătoare, citotoxice şi favorizează cronicizarea procesului infecţios. În cazul participării mecanismelor imune în procesul de cronicizare a HVC există mai multe procese: asocierea acestei maladii cu bolile neoplasice şi cu HIV. În cazul dereglărilor imune, la aceste categorii de bolnavi predomină starea de imunosupresie accentuată (reducerea esenţială a numărului de limfocite CD4 şi a funcţiilor lor).

La apariția infecţiilor virale, răspunsul imun al gazdei este unul nespecific, reprezentat prin producerea citokinelor endogene, activitatea celulelor naturale killer (NK) şi un răspuns imun specific viral (celular şi umoral).

Răspunsul imun nespecific apare timpuriu, încă din primele zile ale infecţiei cu VHC, fiind capabil să activeze direct mecanismele intracelulare, care inhibă replicarea proteinelor virale, implicând o gamă largă de mediatori inflamatori celulari şi umorali: neutrofile, macrofage, celule dendritice, celule NK, citokine şi chemokine.

Interferonul (IFN) joacă un rol important în replicarea VHC. Efectul imunomodulator al IFN se manifestă prin creşterea expresiei molecule-

lor complexului major de histiocompatibilitate (MCH) de clasa I, prin stimularea celulelor NK şi a limfocitelor T.

Celulele NK determină moartea celulelor infectate viral. Activarea şi proliferarea acestor celule este dependentă de IFN. Aceste celule sunt capabile să producă IFN-γ, deţinând un rol imunoreglator foarte important. Interacţiunea dintre VHC şi răspunsul imun nespecific este importantă în evoluţia bolii.

Studiile recente confirmă faptul că legarea proteinei virale E2 de receptorii CD81 ai celulelor NK poate inhiba funcţia acestor celule (proliferarea şi producerea citokinelor). Aceeaşi funcţie de inhibiţie asupra activităţii celulelor NK exercită şi moleculele complexului major de histocompatibilitate (MCH) de clasa I, care creşte în timpul infecţiei cu VHC. Proteinele virale NS5A şi E2 inhibă activitatea proteinkinazei PKP1, enzimă care mediază efectele antivirale ale IFN. Ţinta răspunsului antiviral o constituie regiunea proteinei E2 a VHC, care depinde de genotipul virusului, de particularităţile macroorganismului, de intensitatea răspunsului imun.

În cazul în care aceste efecte apar timpuriu, pe parcursul infecţiei acute, ele pot reprezenta o strategie virală de a evita recunoaşterea virusului de celulele NK şi răspunsul imun nespecific al gazdei. Răspunsul imun al gazdei, specific antigenelor virale, include răspunsul imun umoral şi celular (răspunsul limfocitelor T).

Anticorpii faţă de VHC sunt direcţionaţi împotriva epitopilor derivaţi din proteinele virale structurale şi nestructurale. O atenţie deosebită s-a acordat regiunii hipervariabile (HVR-1) din cadrul proteinei E2. Această variabilitate este determinată de sistemul imun şi provoacă apariţia unor variante virale, care pot evita răspunsul imun specific. Analiza mutaţiilor de la nivelul regiunii HVR-1, a depistat în infecţia acută virală C o asociere semnificativă între apariţia acestora şi evoluţia cronică a infecţiei.

În cadrul proteinelor *core* şi a celor *nestructurale* au fost identificaţi epitopi imunodominanţi pentru limfocitele B, dar nu a putut fi stabilit tipul serologic, care să coreleze cu stadiul bolii, replicarea virală şi prognosticul, însă s-a observat că dispariţia sau scăderea anticorpilor anti-NS4 apare la pacienţii cu evoluţia infecţiei acute limitată.

Datorită abilităţii răspunsului imun celular de a recunoaşte antigenele virale în cadrul celulelor infectate cu VHC şi de a induce un răs-

puns imunologic pe termen lung, el joacă un rol important în apărarea gazdei împotriva infecţiei virale C. Aceste funcţii sunt atribuite limfocitelor T helper (CD4) şi limfocitelot T citotoxice (CD8).

Limfocitele Th deţin un rol-cheie în cadrul răspunsului imun specific. Limfocitele Th1, prin intermediul limfokinelor secretate, ajută la pregătirea şi la activarea limfocitelor T citotoxice (LTc) şi a celulelor NK, iar limfocitele Th_2 stimulează activitatea limfocitelor B şi producerea anticorpilor.

Pe parcursul infecţiei acute, VHC evită inducerea unui răspuns imun specific şi nespecific. Aceasta explică frecvenţa infecţiilor clinic inaparente şi conduce la apariţia infecţiei cronice în majoritatea cazurilor. Pacienţii cu infecţie acută prezintă un răspuns puternic al limfocitelor de tip Th1. Rata rapidă a replicării virale este un factor important, care determină epuizarea limfocitelor T şi moartea lor prin apoptoză în infecţia acută. În cadrul răspunsului imun, limfocitele CD4 şi CD8, sensibilizate faţă de antigenele VHC, infiltrează ficatul, lezând hepatocitele.

În HVC, răspunsul imun umoral este mai slab decât în HVB. Anti-VHC core IgM apare mai târziu şi în cantităţi mult mai mici decât anti-VHB core IgM, primele nu posedă proprietăţi de neutralizare a virusurilor. El poate fi implicat în manifestările extrahepatice ale infecţiei virale C. Deci infecţia cu VHC este asociată, deseori, cu manifestări extrahepatice, unele cu component autoimun, cum ar fi: crioglobulinemiile mixte, glomerulonefrita membrano-proliferativă, sindroamele Sjogren-like, tiroidita autoimună, artritele, diabetul zaharat, neuropatiile, lichenul planus, fibroza pulmonară idiopatică, anemia aplastică, trombocitopenia autoimună, hepatita autoimună, limfoamele non-Hodgkiniene, etc. S-a demonstrat că aplicarea terapiei cu IFN, la aceşti bolnavi, provoacă agravarea bolii. Crioglobulinemiile mixte (tip II şi III) se asociază cu infecţia VHC în peste 54%, iar gradul de asociere al VHC cu hepatita autoimună este de 46–87%, ceea ce impune diagnosticarea corectă a acestor hepatite autoimune. Recunoaşterea implicării virale, în aceste situaţii, este importantă, deoarece atitudinea terapeutică poate fi esenţial modificată.

Părerile cercetătorilor, implicaţi în domeniul ce priveşte participarea mecanismelor imune la procesul de lezare al hepatocitelor, sunt diferite. Unii autori consideră că VHC nu provoacă reacţii imunopatologice lezante, alţii afirmă că joacă un rol important în declanşarea hepati-

tei autoimune. În favoarea ultimei ipoteze este depistarea infiltratelor limfoide şi a agregatelor de limfocite în zona portală şi lipsa unei corelări directe dintre gradul modificărilor structurale din ficat şi prezenţa ARN-VHC în hepatocite.

Actualmente, există diferite opinii privind dezvoltarea apoptozei celulare în hepatita virală C. Realizarea apoptozei hepatocitare cu ajutorul limfocitelor T se poate efectua prin două căi:

- datorită expulziei din celulele T a granulelor de porfirină, care asigură formarea porilor în membranele plasmocitare a hepatocitelor;
- prin acţiunea limfocitelor T pe Fas-antigeni, care se realizează la suprafaţa hepatocitelor infectate. În ficat, fas-antigenii servesc drept receptori pentru fas-liganzi, care sunt produşi de limfocitele T activate. Interacţiunea Fas-ligandului cu fas-receptorul pe hepatocite cauzează apoptoza celulei-ţintă.

Despre corelarea dintre expresia Fas şi apoptoza ulterioară în hepatita virală C mărturiseşte şi faptul că după tratamentul antiviral, cu preparatele de interferon, cantitatea celulelor fas-pozitive se micşorează şi corelează cu reducerea activităţii transaminazelor serice, precum şi cu micşorarea expresivităţii infiltraţiei portale şi lobulare hepatice.

În patogenia HVC un rol important îl joacă mecanismele determinate de mediul intern – „factorii gazdei". Acestor „factori", care pot influenţa caracterul evoluţiei infecţiei cu VHC, li se atribuie atât nivelul răspunsului imun către proteinele virale, cât şi factorii imunogenetici (profilul HLA). Unanim este recunoscută prezenţa ambilor factori patogenici, dar unii autori au opinii variate, în ceea ce priveşte ponderea fiecărui factor în tabloul general al maladiei, determinată de virusul C. Rezultatele cercetătorilor cu privire la interrelaţia dintre HLA-antigeni şi evoluţia HVC în diverse grupe populaţionale sunt diferite. Conform unor autori, alelele HLA DRB 10301 şi DQB 10201 sunt asociate cu infecţia VHC persistentă, iar alelele DRB 10701 şi DQA 0201 – cu un prognostic bun şi un răspuns satisfăcător la tratament. Se consideră că genotipul HLA-DR 5 este un factor protector contra sechelelor severe în HVC şi corelează cu evoluţia benignă a infecţiei. Alte genotipuri HLA, din contra, predispun spre dezvoltarea reacţiilor autoimune. Conform datelor obţinute de alţi autori, HLA DRB 101, în cazul infecţiei cu VHC, se asociază cu însănătoşire spontană, iar prezenţa HLA DRB1 0501 este legată cu HVC persistentă şi genotipul 1b. Unii autori au

accentuat că clearance-ul viral se produce frecvent la pacienţii cu alelele HLA-B 57 şi HLA-CW 0102, iar persistenţa virusului – la cei cu alelele HLA-A 2301 şi HLA-CW 04. Cercetările efectuate în unele clinici ale Europei au demonstrat că infecţia cu VHC latentă este legată cu alelele HLA-DRB1 1101 şi HLA-DQB1 0301, iar HVC cronică – cu HLA-DRB1 0701 şi HLA-DRB4 0101. Bazându-ne pe cercetările genotipului HLA, putem presupune că genotipul HLA determină într-o mare măsură, receptivitatea umană la VHC. Imunodeficitele secundare constituie un factor în receptivitatea faţă de această infecţie şi predispunerea la cronicizarea ei.

În atenţia cercetătorilor, un loc aparte îl ocupă aplazia măduvei osoase asociată cu HVC şi dezvoltarea anemiei hiporegenerative, care se înregistrează peste multe luni sau chiar ani, după faza acută a bolii şi poate avea o evoluţie gravă. O astfel de variantă a HVC, cu anemie hiporegenerativă se înregistrează relativ frecvent în Asia.

În studiile noastre au fost demonstraţi indicii statusului imun al bolnavilor de HVC acută, care se deosebesc esenţial de valorile normale şi au particularităţile sale. Prima investigaţie imunologică, la pacienţii cu HVC acută, aflaţi în studiu, s-a efectuat paralel cu estimările clinice şi biochimice în primele zile de internare (perioada de stare a maladiei), când la aceşti pacienţi s-a înregistrat tendinţa de leucopenie $5{,}06\pm0{,}51\times10^9/l$. Numărul limfocitelor formatoare de rozete E de mare afinitate (Ea-RFC) depăşea de 1,6 ori valoarea medie normală ($0{,}78\pm0{,}13\times10^9/l$). La internare, acest indice a crescut la majoritatea bolnavilor (*tabelul 4*). Numărul limfocitelor T-totale s-a redus. Procentul limfocitelor formatoare de rozete E termostabile era esenţial crescut faţă de valorile normale – $9{,}2\pm1{,}15\%$, faţă de $3{,}8\pm0{,}6\%$ la persoanele aparent sănătoase ($p<0{,}001$). Acest indice depăşea limita normală de 73,5% împreună cu limfocitele T active. Creşterea numărului acestora poate fi considerată caracteristică pentru această perioadă a HVC acute.

Tabelul 4

Indicii statusului imun ai bolnavilor cu HCV acută la spitalizare

Indicii	**Valorile normale** (n=55)	**HVC acută** (n=64)
Leucocite (10^9/l)	6,20±0,18	5,06±0,51*
Limfocite (10^9/l)	1,84±0,07	1,76±0,13
Limfocite (%)	29,70±0,88	34,85±2,80
Ea-RFC (10^9/l)	0,48±0,06	0,78±0,13*
Ea-RFC (%)	26,10±1,92	44,25±7,47*
E-RFCtot (10^9/l)	1,2±0,06	0,99±0,09*
E-RFCtot (%)	65,2±1,43	56,5±5,49
E-RFC term. (10^9/l)	0,07±0,01	0,16±0,04*
E-RFC term.(%)	3,80±0,6	9,2±1,15***
TFR-E-RFC (10^9/l)	0,89±0,03	0,85±0,14
TFR-E-RFC (%)	48,4±1,55	48,29±8,06
Limfocite TFS (10^9/l)	0,33±0,02	0,20±0,08
Limfocite TFS (%)	18,0±0,4	11,05±4,60
EAC-RFC (10^9/l)	0,23±0,01	0,70±0,01***
EAC-RFC (%)	12,5±0,71	39,9±5,74***
Ig M (g/l)	1,00±0,052	2,90±0,49***
Ig G (g/l)	10,85±0,47	33,16±2,10***
Ig A (g/l)	1,65±0,099	2,27±0,47
CIC (U.E.)	44,5±10,8	139,65±32,88**
LTL	5,2±0,27	5,11±0,51
Ttot/Ta	2,5±0,19	1,28±0,16***
T/B	5,2±1,2	1,27±0,45**
TFR/TFS	2,72±0,11	4,37±1,10
N/L	1,74±0,12	1,58±0,138
Ig G/Ig M	10,8±1,0	11,43±1,22

Notă. *Asteriscul indică diferenţe veridice faţă de valorile normale:*
**** – $P<0,001$; ** – $P<0,01$; * – $P<0,05$.*

Creşterea numerică a limfocitelor B corelează cu nivelul înalt al imunoglobulinelor serice din clasele IgM ($p<0,001$) şi IgG ($p<0,001$). Concentraţia IgM (care caracterizează răspunsul imun primar) depăşea de 2,9 ori valoarea normală, pe când conţinutul de IgG (care caracte-

rizează răspunsul imun secundar) întrecea valoarea normală de 3,05 (*tabelul 4*). Deci, reiese că în HVC acută, la această etapă, predomină răspunsul imun secundar. Cele relatate se confirmă şi prin devierea indicelui corelativ IgG/IgM, care constituia 11,43±1,22, valoarea normală fiind de 10,8±1,0 (*tabelul 4*).

Creşterea numărului de limfocite EAC-RFC, la această categorie de bolnavi, a favorizat reducerea esenţială ($p<0,001$) a indicelui corelativ dintre celulele T şi B, iar reducerea sau creşterea numărului de celule TFS a provocat dereglări ale indicelui TFR/TFS (de imunoreglare), valori normale ale cărui întâlnindu-se extrem de rar (*tabelul 4*).

Rezumând cele expuse mai sus putem constata că pentru bolnavii cu HVC acută la spitalizare sunt caracteristice: creşterea numărului de limfocite formatoare de rozete E de mare afinitate, termostabile şi complementare, cu reducerea concomitentă a celui de celule TFS şi un răspunsul imun umoral secundar.

Pe parcursul primelor două săptămâni de boală s-a observat o uşoară tendinţă de leucopenie, care se dezvolta datorită leucocitelor neutrofile, numărul absolut de limfocite rămânând la nivel normal şi uşor crescând, însă, valoarea relativă a lor era practic aceeaşi. Numărul mediu de limfocite formatoare de rozete E de mare afinitate a crescut de 1,5 ori (0,78±0,13 x 10^9/l), cel al celulelor T-totale fiind în uşoară scădere de 1,4 ori în ambele loturi (*tabelul 4*). Această discordanţă a capacităţii de rozetare a limfocitelor se observa la toţi bolnavii de HVC acută şi în cazul în care starea bolnavului se agrava, ea devenea mai pronunţată.

Tabelul 5

Indicii statusului imun al bolnavilor cu HVC acută în faza de declin al icterului

Indicii	Valorile normale (n=55)	HVC acută (n=64)
Leucocite (10^9/l)	6,20±0,18	5,90±0,52
Limfocite (10^9/l)	1,84±0,07	2,06±0,14
Limfocite (%)	29,70±0,88	35,00±1,84
Ea-RFC (10^9/l)	0,48±0,06	0,71±0,08*
Ea-RFC (%)	26,10±1,92	34,4±2,68
E-RFCtot (10^9/l)	1,2±0,06	1,13±0,08
E-RFCtot (%)	65,2±1,43	55,0±1,25

Continuare

E-RFC term. (10^9/l)	0,07±0,01	0,17±0,05*
E-RFC term.(%)	3,80±0,6	8,5±1,12
TFR-E-RFC (10^9/l)	0,89±0,03	0,78±0,02*
TFR-E-RFC (%)	48,4±1,55	38,30±1,37
Limfocite TFS (10^9/l)	0,33±0,02	0,21±0,09
Limfocite TFS (%)	18,0±0,4	10,2±0,25
EAC-RFC (10^9/l)	0,23±0,01	0,59±0,02***
EAC-RFC (%)	12,5±0,71	28,5±1,18
Ig M (g/l)	1,00±0,052	1,85±0,09***
Ig G (g/l)	10,85±0,47	32,00±2,10***
Ig A (g/l)	1,65±0,099	1,85±0,30
CIC (U.E.)	44,5±10,8	114,6±19,61**
LTL	5,2±0,27	5,22±0,31
Ttot/Ta	2,5±0,19	1,60±0,15***
T/B	5,2±1,2	1,88±0,11**
TFR/TFS	2,72±0,11	3,75±0,85
N/L	1,74±0,12	1,63±0,08
Ig G/Ig M	10,8±1,0	17,3±1,81**

Notă. *Asteriscul indică diferențe veridice față de valorile normale:*
**** – $P<0,001$; ** – $P<0,01$; * – $P<0,05$.*

În acestă perioadă a bolii (perioada de stare), se constată mărirea numărului de limfocite formatoare de rozete E-termostabile (2,4 ori) şi scăderea lor pe parcursul maladiei (*tabelele 5, 6*), confirmate prin micşorarea celulelor formatoare de rozete teofilinrezistente. Limfocitele teofilinsensibile, reduse la începutul maladiei, cresc până la nivelul mediu normal şi se menţin şi în continuare. Valoarea medie normală a acestui indice, era determinat de valorile crescute, la o parte din bolnavi şi micşorate, la altă parte din bolnavi, în limite normale întâlnindu-se destul de rar. Dacă numărul acestor două tipuri de celule (teofilinsensibile şi teofilinrezistente), cu funcţii imunoreglatoare, creşte şi descreşte pe parcursul evoluţiei maladiei, atunci raportul dintre ele, aşa-numitul indice de imunoreglare, are o dinamică bine determinată: el creştea de la un nivel supranormal (de 1,4 ori) până la un nivel subnormal (de 1,2 ori) sau, astfel spus, starea de hiposupresie moderată din primele săptămâni de boală, pe parcursul bolii s-a schimbat în imunosupresie (*tabelele 5, 6*).

Tabelul 6

Indicii statusului imun al bolnavilor cu HVC acută în perioada de convalescență

Indicii	**Valorile normale** (n=55)	**HVC acută** (n=64)
Leucocite (10^9/l)	6,20±0,18	6,13±0,58
Limfocite (10^9/l)	1,84±0,07	2,54±0,17***
Limfocite (%)	29,70±0,88	41,4±3,12
Ea-RFC (10^9/l)	0,48±0,06	0,55±0,08
Ea-RFC (%)	26,10±1,92	22,1±1,35
E-RFCtot (10^9/l)	1,2±0,06	1,06±0,12
E-RFCtot (%)	65,2±1,43	41,8±0,85
E-RFC term. (10^9/l)	0,07±0,01	0,19±0,08
E-RFC term.(%)	3,80±0,6	7,5±1,02
TFR-E-RFC (10^9/l)	0,89±0,03	0,69±0,04***
TFR-E-RFC (%)	48,4±1,55	27,1±0,96
Limfocite TFS (10^9/l)	0,33±0,02	0,24±0,02***
Limfocite TFS (%)	18,0±0,4	9,6±0,2
EAC-RFC (10^9/l)	0,23±0,01	0,54±0,03***
EAC-RFC (%)	12,5±0,71	21,3±1,05
Ig M (g/l)	1,00±0,05	2,22±0,12***
Ig G (g/l)	10,85±0,47	31,4±5,6***
Ig A (g/l)	1,65±0,09	1,72±0,12
CIC (U.E.)	44,5±10,8	103,6±28,3*
LTL	5,2±0,27	5,78±0,32
Ttot/Ta	2,5±0,19	1,89±0,09**
T/B	5,2±1,2	1,96±0,15**
TFR/TFS	2,72±0,11	2,26±0,09
N/L	1,74±0,12	1,65±0,09
Ig G/Ig M	10,8±1,0	14,14±1,12*

***Notă.** Asteriscul indică diferențe veridice față de valorile normale:*
**** – P<0,001; ** – P<0,01; * – P<0,05.*

După cum s-a menționat anterior, pentru HVC acută era caracteristică limfocitoza B, care creștea până la nivel maxim, iar în cea de a III-IV-a săptămână de boală descreștea treptat, neatingând valori normale. Paralel cu acest indice, care caracterizează imunitatea umorală, creștea

şi concentraţia imunoglobulinelor serice de clasele M şi G. Hiperimunoglobulinemia era preponderent de clasa G, care se face responsabilă de răspunsul imun secundar.

6. TABLOUL CLINIC

După formă se disting forme: *tipice* (icterică cu sindromul de colestază şi colestatică), *atipice* (anicterică, frustă, subclinică, inaparentă şi portaj).

După gravitate: uşoară, moderată, severă şi fulminantă.

După evoluţie: acută (până la 3 luni), trenantă (4–6 luni), cronică (peste 6 luni), ciroză hepatică şi hepatocarcinom.

Forma acută se întâlneşte în 10–20% din cazuri. Mai frecvent se depistează formele anicterice. HVC acută cu formă icterică, în RM, ocupă de la 3,4% până la 17,8% din structura morbidităţii totale a hepatitelor virale.

Perioada de incubaţie variază de la 7 până la 140 de zile şi mai mult. În HVC acută posttransfuzională, perioada de incubaţie este de 7–50 de zile.

Perioada prodromală (preicterică) durează de la 3–4 zile, până la 10–15 zile şi mai mult. Se manifestă prin debut lent cu:

- senzaţie de disconfort digestiv;
- astenie şi indispoziţie generală;
- artralgii;
- hepatomegalie, ficat sensibil la palpare;
- splenomegalie (mai rar);
- urină întunecată;
- scaun aholic;
- ascensiune termică (uneori);
- prurit izolat sau asociat cu alte simptome.

Perioada de stare (icterică) se caracterizează prin:

- apariţia icterului cu o intensitate variabilă de la subictericitate până la icter franc şi intens, cu o durată de la câteva zile, până la 1–2 luni;
- urină hipercromă cu aspect de „bere brună";
- scaun decolorat;
- simptome de intoxicaţie generală cu o manifestare moderată ca şi în HVB acută;

- hepatomegalie (de regulă);
- splenomegalie (mai rar).

Icterul are o perioadă de intensitate de 5–10 zile, menţinându-se în platou câteva zile, mai rar – cîteva săptămâni, după ce în decurs de 10–20 de zile scade.

În formele uşoare, icterul durează câteva zile, în cele severe şi colestatice se poate prelungi mai mult de 30 de zile.

Formele icterice pot evolua cu colestază sau cu sindromul de colestază, uşoare şi moderate mai frecvent, severe mai rar şi foarte severe foarte rar.

Particularităţile evoluţiei hepatitei acute virale C la persoanele de vârsta a treia:

- HVC acută se întâlneşte mai frecvent în SUA – 74%, Izrael – 72%, Franţa – 60%;
- anti-VHC se întâlneşte frecvent la donatori (2,5% peste 60 ani şi 0,6% la cei cu vârsta cuprinsă între 18 şi 28 de ani – Italia);
- tipul 1b se întâlneşte mai frecvent (82,3%) la pacienţii cu vârsta peste 60 ani şi 30,8% la pacienţi cu vârsta până la 40 ani (Italia, Franţa);
- HVC acută evoluează cu forme uşoare, având o simptomatologie nespecifică acestei maladii;
- debutul cu simptomele sindromului de colestază (fosfataza alcalină şi colesterolul frecvent mărite);
- evoluţia spre forme cronice în 90% din cazuri; la pacienţii cu HVC cronică evoluează spre ciroză în 60% din cazuri;
- formele fulminante se dezvoltă mai rar;
- formele severe se întâlnesc frecvent în HVC cronică;
- ciroza se întâlneşte frecvent la vârsta de 65 de ani, iar hepatocarcinoma – la vârsta de 70 de ani;
- titrul ARN-VHC, la pacienţii de vârsta a treia este mai mare decât la pacienţii tineri.

Studiile noastre au evidenţiat unele particularităţi clinice.

Tabelul 7

Frecvenţa simptomelor clinice la bolnavii cu HVC acută în perioada prodromală (preicterică)

Simptomele clinice		Nr.	(%)
Astenie fizică		113	100,0
Febră	37–37,9^{0}C	6	5,3
	≥38^{0}C	19	16,8
Frisoane		20	17,7
Cefalee		39	34,5
Inapetenţă		82	72,6
Greţuri		67	59,3
Vomă		31	27,4
Artralgii		19	16,8
Dureri în regiunea hipocondrului drept		98	86,7
Dureri în regiunea epigastrică		88	77,9
Balonare		50	44,2
Insomnie		11	9,7

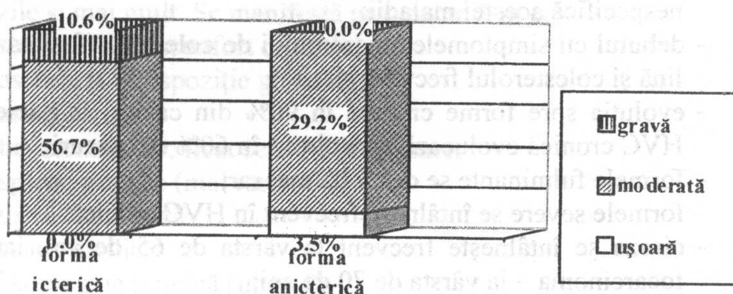


Fig. 3. **Frecvenţa formelor clinice în funcţie de gravitatea maladiei la pacienţii cu HVC acută.**

Din *figura 3* reiese că la pacienţii cu HVC acută au prevalat formele moderate (85,9%) şi grave (10,6%). Tot din această figură se observă că formele icterice, comparativ cu cele anicterice (32,7%), au prevalat în 67,3%.

Tabelul 8

Frecvenţa simptomelor clinice la bolnavii cu HVC acută în perioada de stare (icterică)

Simptomele clinice	Nr.	(%)
Astenie fizică	113	100,0
Febră 37–37,9^{0}C ≥38^{0}C	3 5	2,7 4,4
Frisoane	4	3,5
Cefalee	38	33,6
Inapetenţă	79	69,9
Greţuri	57	50,4
Vomă	13	11,5
Artralgii	15	13,3
Dureri în regiunea hipocondrului drept	99	87,6
Dureri în regiunea epigastrică	87	77,0
Balonare	57	50,4
Insomnie	12	10,6
Prurit cutanat	37	32,7
Scaun aholic	76	67,3
Urină hipercromă	76	67,3
Icter	76	67,3
Hepatomegalie: 1–3 cm >3 cm	48 65	42,5 57,5
Splenomegalie	80	70,8

Din *tabelul 8* se observă că în perioada de stare (icterică) a maladiei frecvent se întâlnesc următoarele simptome: astenia fizică, hepatomegalie, dureri în hipocondrul drept şi epigastru, splenomegalie şi icter.

Manifestările extrahepatice

Manifestările extrahepatice au un mecanism autoimun, cu formarea complexelor imune circulante (CIC), formate din virus şi anticorpi specifici, depuse şi în diferite localizări, cum ar fi:

- hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame non-Hodgkiniene, trombocitopenie idiopatică);
- renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstiţiale, sindrom hepato-renal);

- endocrine (hipo- sau hipertirioidism, tirioidită Hashimoto, diabet zaharat);
- dermatologice (vasculită necrotizantă cutanată, porfirie *cutanea tarda,* lichen plan, eritem multiform, eritem nodos, malacoplakia, urticarie, prurit izolat);
- oculare şi salivare (sialadenită, uveită, ulcer cornean Mooren);
- neuromusculare (neuropatii periferice);
- articulare (artrite reumatoide, artrite/artralgii);
- altele (osteodistrofie hepatică, fibroză pulmonară, vasculită pulmonară, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom antifosfolipidic, granuloame, hepatite autoimune de tip I şi II).

7. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

A. Biochimic

Indicii sindromului de citoliză („direct")

- ALAT – 0,1–0,68 mmol/h/l.
- ASAT – 0,1–0,45 mmol/h/l.
- Aldolaza (difosfat) – 2–13 U.
- Aldolaza (monofosfat) – 0,1–2 U.
- Urocaninaza nu se determină.
- LDH 5 – 0,1–3,5%.
- MDH 3 – 5–30%.
- MDH 4 nu se determină.
- A3 – 0,1–10%.

Indicii sindromului de citoliză („indirect")

- Bilirubina generală – 3,59–17,95 µcmol/l.
- Bilirubina directă – 0–3,59 95µcmol/l.
- Bilirubina indirectă – 3,59–14,36 95µcmol/l.
- Albumina – 55,2–64,2%.
- Gamaglobulina – 13–19%.
- Protrombina – 80–100%.
- Colesterolul – 3,1–6,5 mmol/l.
- Colesterolul liber – 0,8–2,6 mmol/l.
- Colesterolul esterificat – 1,8–4,9 mmol/l.

Indicii sindromului de colestază

- Fosfataza alcalină – 0,5–1,3 µcmol/l.
- Acizii biliari – 5,1 µcmol/l.

• GGT – 0,24–1,44 mmol/l.
• 5 – nucleotidaza – 0,2–0,72 Un.
• B – lipoproteidele – 25–30 Un.
• Colesterol – 3,1–6,5 mmol/l.
• Fe – 14,3–21,5 mmol/h/l (B); 16,1–25,1 mmol/h/l (F).

Indicii sindromului mezenchimal-inflamator

• Proba cu timol – 2–4 Un.
• Proba cu sublimat – 1,8–2,2 ml.
• Alfa 2-globulina – 4,6–9,2%.
• Gama globulina – 17,7–19,0%.

B. Diagnosticul de laborator molecular-biologic şi serologic include determinarea ARN-VHC (viremia), care se realizează prin:
- tehnica de amplificare b-ADN (branched-chain);
- tehnica PCR (polymerase chain reaction).

Amplificarea prin hibridizarea b-ADN (sau c-ADN) poate fi corelată cu modificările histopatologice, dar este mai puţin sensibilă, nedetectând viremii joase.

La persoanele cu anticorpi anti-VHC, testul PCR evidenţiază ARN-VHC, confirmând infectarea.

ARN-VHC poate fi detectat în sânge după 1–2 săptămâni de la infectare, metoda fiind foarte sensibilă (evidenţiază 2000 copii genomice/ml, PCR poate fi şi cantitativă sau RT-PCR, care amplifică extremitatea 5' a genomului, secvenţele nucleotidice ale regiunii fiind conservate la majoritatea tulpinilor virale izolate). Hibridizarea produselor RT-PCR pe benzi, cu oligonucleotide specifice de tip permite diferenţierea tipurilor şi a subtipurilor de VHC.

ARN-VHC poate fi capturat de ADN-oligomerii complementari regiunii genomice 5' şi poate fi amplificat ulterior prin b-ADN, sensibilitatea metodei fiind de 350 000 echivalenţi genomici/ml.

PCR este indicat pentru diagnosticul hepatitelor acute la seronegativi, la nou-născuţi în cazul mamelor infectate sau pentru monitorizarea tratamentului antiviral; pentru diagnosticul infecţiei cu VHC la imunodeprimaţi, hemodializaţi sau cu transplant hepatic pentru diagnosticul HC.

Determinarea calitativă a ARN-VHC reprezintă cea mai bună metodă pentru documentarea infecţiei active cu VHC, care face apel la tehnicile de amplificare. Determinarea calitativă a ARN-VHC este utilă

la pacienţi anti-VHC negativi, îndeosebi, la cei imunocompromişi, care au simptomatologia de hepatită cronică, la subiecţii la care se suspectează prezenţa unei infecţii virale C sau la cei anti-VHC pozitivi cu valorile normale ale ALAT.

În infecţiile acute şi cronice virale C, testul calitativ pentru determinarea ARN-VHC este pozitiv. Dar există două excepţii:

- când pacienţii în faza de refacere după infecţia acută C, la care nivelul ARN-VHC fluctuează marcat şi poate deveni chiar nedetectabile;
- la pacienţii în stadiile finale ale bolii hepatice, determinate de virusul C, la care viremia scade sub pragul de detecţie.

Determinarea cantitativă a ARN-VHC este indicată pentru monitorizarea predicţiei răspunsului terapeutic şi pentru identificarea pacienţilor nonresponderi la tratamentul antiviral. Tehnicile sensibile de tipul amplificării mediate de transcripţie au un prag de detecţie foarte înalt (5–10 UI/ml) şi pot fi utilizate pentru depistarea viremiei reziduale minime, la sfârşitul tratamentului, pragul de detecţie fiind un factor predictiv pentru recăderile postterapeutice şi pentru identificarea pacienţilor, care ar necesita eventual prelungirea tratamentului antiviral.

Testele de amplificare au unele limite:

- gradul mare de variabilitate între laboratoarele care utilizează sisteme improvizate;
- lipsa standardizării testelor utilizate pentru determinările cantitative ARN-VHC;
- o serie de variabile, care includ condiţii improprii de stocare a serului, contaminarea mostrelor, primeri utilizaţi, contaminarea produsului de amplificare sau eficienţa sistemelor de detecţie postamplificare.

Din acest motiv, în prezent, pentru determinarea cantitativă se recomandă utilizarea sistemelor comerciale standardizate.

Genotiparea nu este utilă pentru diagnosticul infecţiei, dar are un rol determinant în ghidarea terapiei antivirale şi în predicţia răspunsului.

Tabelul 9

Rezultatele depistării genotipului VHC la pacienţii cu HVC acută

Genotipul VHC	Rezultatele obţinute	
	nr.	(%)
1b	21	95,5
2a	1	4,5
Total	22	100,0

Din *tabelul 9* reiese că dintre cei 22 de bolnavi cu HVC acută, investigaţi la genotipul VHC prin PCR în perioada acută, la 21 (95,5%) s-a depistat genotipul 1b şi la 1 (4,5%) – genotipul 2 a.

Prin imunofluorescenţă s-au evidenţiat antigenele VHC în mononucleare şi în hepatocite.

Prin ELISA s-a determinat antigenul *core* al VHC.

Primele test-sisteme C [„Ortho Antibody to Core Antigen (Murine Monoclonal), ELISA test Sistem" şi Imucheck F-HCV Ag Core Kokusai] pentru determinarea antigenului core VHC au apărut în anul 1999. Cu ajutorul acestor test-sisteme s-au constatat:

- posibilitatea decelării Ag coreVHC în ser şi plasmă;
- specificitatea decelării Ag coreVHC;
- prezenţa Ag coreVHC la subiecţii seronegativi, prin anti-VHC;
- frecvenţa (90,3%) determinării Ag coreVHC în serurile cu anti-VHC şi ARN-VHC;
- corelarea directă dintre concentraţia ARN-VHC şi decelarea Ag coreVHC;
- micşorarea „ferestrei negative" de la momentul infectării până la decelarea anti-VHC.

S-a constatat că Ag coreVHC se decelează în 88% din cazuri (n=24), în a doua zi după determinarea ARN-VHC şi mai timpuriu (în medie 26 de zile) până la apariţia anticorpi anti-VHC.

Diagnosticul serologic. Examenul serologic evidenţiază anticorpi virali specifici, care sunt capturaţi pe proteinele recombinate ale VHC. Seroconversia apare după 7–31 de săptămâni de la infectare, prin efectuarea transfuziilor de sânge („fereastra imunologică") sau la a 20–150-a [Toyoda H., Fucuda Y., Haykawa T. et ol. Am. J. Gastroenterol, 1999, Aug], anticorpii fiind evidenţiaţi prin testul **ELISA (enzyme linked immunosorbent assay),** cu confirmarea prin **RIBA (recombinant immunoblot assay).** Testele ELISA sunt specifice şi sensibile pentru determinarea anticorpilor anti-VHC corespunzător proteinelor structurale ($C_{22\text{-}3}$) şi nestructurale (C_{33c} C_{100}).

Aceste teste sunt de 3 generaţii:

- testele ELISA de generaţia I evidenţiază anticorpii faţă de un singur antigen recombinat, care corespunde regiunii de fuziune NS4 (C_{100}); anti-C_{100} apar de la 4–6 luni până la 1 an de la infectare şi au tendinţa să scadă;

- testele ELISA de generaţia a II includ două antigene recombinate noi (Ag core şi Ag NS3) şi detectează anticorpi faţă de proteina core (C) – Ag C_{22-3} şi proteina nestructurală NS3-Ag C_{33c} (echivalenţii proteinei de fuziune C100); anticorpii anti-c 33 apar după 11 (maximum 20) săptămâni de la infectare; aceste teste permit, în 93% din cazuri, stabilirea diagnosticului precoce al hepatitei acute cu VHC (după 12 săptămâni de la debutul clinic), anticorpii faţă de antigenele C şi NS3 de tip IgM fiind detectaţi înaintea celor de C_{100-3};

- testele ELISA de generaţia a III–a au încorporat şi antigenul recombinat corespunzător regiunii NS5.

La monitorizarea anticorpilor anti-HVC este necesară cunoaşterea capacităţii imunogene a antigenelor virale. Acestea au imunogenitatea crescută NS4 (C_{100-3}) şi P 22 (din capsidă), importantă în **diagnosticul formelor cronice.**

Imunogenitatea este dominată la gr. 70 (produsă de E2/NS1), folosită pentru genotiparea VHC, sau este nespecifică pentru NS5 (polimeraza), gr. 31 (E1) şi NS2.

Pentru stabilirea diagnosticului formelor asimptomatice este necesară evidenţierea anticorpilor faţă de antigenele: core (anti-VHC core IgM şi IgG), nestructurale (anti-VHC NS3, NS4, NS5) şi de înveliş (anti-HCV envelope).

Se consideră că pentru stabilirea diagnosticului formelor cronice sunt informative indicele de decelare a anticorpilor faţă de antigenele nestructurale NS4 şi NS5), confirmate în studiile noastre prin determinarea spectrului anti-VHC.

Tabelul 10

Spectrul anti-VHC la pacienţii cu HVC acută la spitalizare şi peste 6 luni de la externarea convalescenţilor

Spectrul anti-HVC	La spitalizare (n=35)			Peste 6 luni (n=35)		
	nr.	densit.optică	(%)	nr.	densit.optică	(%)
E1	0	0,0	0	0	0,0	0
E2(NS1)	26	1,448±0,10	74,2	18	1,559±0,18	51,4
NS2	28	1,422±0,09	80,0	24	1,541±0,15	68,6
NS3A	27	1,434±0,09	77,1	20	1,520±0,16	57,1
NS3B	22	1,423±0,11	62,8	12	1,795±0,23	34,3
NS4	4	1,057±0,14	11,4	8	1,266±0,27	22,8
NS4B	4	0,784±0,12	11,4	8	1,172±0,25	22,8
NS5	0	0,0	0,0	5	0,815±0,16	14,3

În *tabelul 10* se evidenţiază faptul că la 80,0% din pacienţii investigaţi la spectrul anti-VHC, în comparaţie cu proteinele structurale şi nestructurale (preponderent anti-NS1-NS3 A şi B) au fost pozitive, iar în comparaţie cu proteinele NS4A şi B – numai la 4 (11,4%) şi faţă de NS5, anticorpi nu s-au format. Investigaţiile efectuate după 6 luni au demonstrat că la pacienţii, la care procesul infecţios a evoluat favorabil spre vindecare, anti-NS4A, B şi anti-NS5 nu s-au format, iar titrul anti-NS1-NS3A+B a fost în descreştere. Prezenţa anticorpilor în regiunea NS4A şi B în titre mai mari după 6 luni de la externare, în comparaţie cu titrele de la debutul maladiei, semnifică formarea unui proces infecţios cronic. Absenţa anti-NS5 la debutul maladiei şi pozitivarea lui după 6 luni de la externarea convalescenţilor prezintă un prognostic nefavorabil, indicând evoluţia spre cronicizare.

8. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al HVC acute în perioada preicterică

Diagnosticul diferenţial al HVC cu toxiinfecţiile alimentare

• Agentul etiologic sunt bacteriile condiţionat patogene, care produc enterotoxine.

• Calea de transmitere este cea alimentară: carnea şi produsele din carne, laptele şi lactatele, ouăle, peştele, supele, sucurile, compoturile, cvasul, limonada, coctailurile etc.

• Infectarea în grupuri cu aspect exploziv (au fost afectate aproape, toate persoanele, care au utilizat acelaşi produs infectat).

• Debut acut, chiar brutal, care urmează după o perioadă de incubaţie foarte scurtă de la 30 min. până la 24 de ore.

• Frison, febră 38–39°C, cu o durată de 1–2 zile, cefalee, indispoziţie.

• Greaţă, vomă repetată, scaun lichid, apos, cu o frecvenţă până la 1–15 ori şi mai mult.

• Dureri pe toată suprafaţa abdomenului.

• Ficatul şi splina au dimensiuni normale.

• ALAT, ASAT, bilirubina au valori normale.

• Hemoleucograma evidenţiază: leucocitoză, neutrofiloză, VSH moderat accelerată.

Diagnosticul diferențial al HVC acute cu colecistita cronică alitiazică

• Este cauzată de diverse tipuri de disfuncții ale vezicii biliare, de diferite infecții, invazii cu helminți, fungi patogeni și de refluxul duodenobiliar.

• Durerile sunt localizate în hipocondrul drept, mai rar în epigastru, având caracter surd și de intensitate moderată sau pot fi sub formă de accese, cu iradiere în regiunea omoplatului drept.

• Factorii care provoacă durerile biliare pot fi: mesele copioase, ouăle, produsele alimentare grase, prăjite, alcoolul, stresul, ridicarea greutăților, apa carbonizată.

• La unii pacienți apar: febra, dereglările psihoemoționale (depresie, astenie, iritabilitate), durerile în regiunea cordului.

• Examenul obiectiv evidențiază: sclere subicterice, pigmentarea cutanată, puncte dureroase reflectorii (Mac-Kenzie, Boas, Murphy, Kehr, Ortner etc.).

• Ficatul și splina au dimensiuni normale.

• Hemoleucograma evidențiază: leucocitoză, neutrofiloză, VSH moderat accelerată.

• Testele biochimice ale ficatului evidențiază creșterea moderată a nivelului de bilirubină, ALAT, fibrinogen, fosfatază alcalină, GGTP.

Diagnosticul diferențial al HVC acute cu artrita și poliartrita reumatismală

• Prezintă o formă clinică a febrei reumatismale acute, cauzată de streptococul β-hemolitic din grupa A, care afectează cu predilecție sistemul cardiovascular.

• În evoluția febrei reumatismale acute se disting trei perioade: de debut, unde predomină tabloul clinic al unei infecții a tractului respirator superior, latentă și perioada manifestărilor clinice.

• Debutul manifestărilor clinice ale febrei reumatismale acute se observă, de obicei, după 2–3 săptămâni de la primele manifestări ale unei angini streptococice.

• Manifestările articulare pot fi sub formă de artralgii sau artrite, de obicei, fiind însoțite de febră, frecvent asociate cordului, dar pot fi și izolate.

• Poliartrita reumatismală se caracterizează prin afectarea articulațiilor mari și medii ale genunchilor, talocrurale, humerale, cubitale, mai

rar, radiocarpiene. De obicei, poliartrita reumatismală regresează complet, însă în cazul recidivelor frecvente, cazuistic se dezvoltă artrita cronică postreumatismală Jaccond, care se caracterizează prin afectarea articulaţiilor mici ale mâinilor şi ale picioarelor.

• Hemoleucograma evidenţiază: leucocitoză, neutrofiloză, anemie, VSH accelerată.

• Se constată disproteinemie, creşterea nivelului de fibrinogen, fibrină, produse de degradare ale fibrinei şi ale fibrinogenului, ceruloplasmină, hexoze, aminotransferaze, lactatdehidrogenază, creatinfosfokinază.

• Investigaţiile serologice prezintă: creşterea titrului antistreptolizinei O şi S, a antihialuronidazei şi a antistreptokinazei.

Diagnosticul diferenţial al HVC acute (manifestările extrahepatice) cu purpura Henoch-Schönlein

• Reprezintă o vasculită sistemică, aseptică, de natură imună, caracterizată prin afectarea vaselor mici de tipul arteriolelor capilarelor şi a venulelor postcapilare, inflamaţia cărora este determinată de depozitarea complexelor imune, constituite din IgA şi complement.

• Etiologia nu este determinată. Factorii care provoacă această maladie sunt: virusurile (Epstein-Barr, citomegalovirusul, adenovirusurile, etc.), bacteriile (streptococ, mai rar stafilococ, micoplasma, yersinia etc.).

• Debutul maladiei este acut, mai rar subacut sau insidious, de obicei, după unele infecţii respiratorii acute, amigdalite, utilizarea unor medicamente sau alimente.

• Purpura reprezintă erupţii hemoragice (peteşii) palpabile şi sunt localizate preponderent pe membrele inferioare, fese, partea inferioară a trunchiului. În câteva zile, purpura devine palidă şi dispare; rareori sunt asociate de prurit, lăsând urme hiperpigmentate. Purpura niciodată nu apare pe faţă, dar poate apărea pe extremităţile superioare, articulaţii, testicule.

• Afectarea articulaţiilor se evidenţiază mai rar, comparativ cu cea tegumentară. De obicei, sunt afectate articulaţiile mari ale membrelor inferioare, manifestându-se prin: artralgii sau prin artrite cu edem periarticular, mai rar sinovită.

• Hemoleucograma prezintă: leucocitoză, neutrofiloză, trombocitoză, VSH accelerată.

• Se constată creşterea fibrinogenului, a haptoglobinei, a acizilor sialici, $\alpha 2$- şi γ-globulinelor.

Diagnosticul diferențial al HVC acute cu artrita reumatoidă

• Artrita reumatoidă reprezintă o afecțiune inflamatoare cronică sistemică a țesutului conjunctiv, care se caracterizează prin afectarea progresivă a articulațiilor periferice.

• Cauzele concrete nu au fost stabilite, însă una dintre acestea poate fi interacțiunea factorului genetic și a celui de mediu.

• Femeile sunt afectate de 3–5 ori mai frecvent decât bărbații. Vârsta medie în debut, pentru femei, este de 41 de ani, iar pentru bărbați – de 45 de ani.

• Debutul este lent și treptat, numai în 10–15% din cazuri este acut.

• Primele simptome sunt durerile în articulații și redoarea acestora, apoi, peste câteva zile sau săptămâni treptat se dezvoltă artritele simetrice, frecvent la articulațiile mici ale mâinilor. Artralgiile și redoarea sunt însoțite de subfebrilitate inconstantă, fatigabilitate.

• Pentru artrita reumatoidă este caracteristică poliartrita ($\geq$ 5 articulații). Un semn clasic este simetricitatea afectărilor articulare. Pot fi afectate și articulațiile genunchilor; mai rar – articulațiile coatelor, talocrurale, articulațiile humerale.

• Hemoleucograma prezintă: anemie normocromă, mai rar – trombocitoză, leucocitoză moderată, VSH accelerată.

• Investigațiile biochimice vor constata: reducerea nivelului albuminuriei, creșterea moderată a γ-globulinelor, marcantă a α2-globulinelor și a fibrinogenului, a ceruloplasminei, proteinei-C reactive, a componentei III a complementului și a proteinei amiloide A serice.

Tabelul 11

Diagnosticul diferențial al HVC acute în perioada icterică
Diagnosticul diferențial a HVC acute versus mononucleoza infecțioasă, leptospiroza, infecția citomegalică

Semnele clinice	Hepatita virală C acută	Mononucleoza infecțioasă	Leptospiroza	Infecția citomegalică
Etiologie	Virusul hepatic C	Virusul Epstein-Barr	Leptospire	Virusul citomegalic
Sursa de in fecție	Omul bolnav, cu forme acute, cronice și asimptomatice	Omul bolnav, cu forme tipice și atipice	Rezervorul de infecție: rozătoarele (șobolanii, șoarecii de câmp), bovinele, porcinele, etc.	Omul bolnav, cu forme tipice și atipice, portaj de CMV

Continuare

Mecanismul de transmitere	Parenteral	Aerogen	Fecal-oral, prin tegumente lezate	Pe calea aerului, materno-fetală, fecal-oral
Căile de transmitere	Manopere medicale: în cazul în care utilajul medical nu este sterilizat suficient, prin folosirea în comun a acelor, a seringilor (la utilizatorii de droguri), calea habituală (prin folosirea în comun a obiectelor tăioase de uz casnic), practicarea tatuajelor sau piersingului în condiţii precare de igienă, calea sexuală, verticală	Prin: – contact direct (picături Flügge) – prin sărut – prin obiecte recent contaminate cu secreţii – prin transfuzii (excepţional)	– Contact cu animalele bolnave sau purtătoare de leptospire (la îngrijirea, sacrificarea animalelor) – pe cale hidrică, cu apa infectată cu leptospire prin urina animalelor bolnave în timpul scăldatului, pescuitului – pe cale alimentară, cu produsele contaminate cu leptospire	Virusul citomegalic se găseşte în urină şi în saliva persoanelor infectate, în secreţiile vaginale feminine, în spermă, în laptele matern şi se transmite: – pe cale verticală – prin sărut – pe cale sexuală – pe calea aerului – prin consumul de lapte de la mama infectată
Vârsta	La toate vârstele, mai frecvent la adulţi	Mai frecvent la copiii adolescenţi şi la adulţii tineri	La toate grupurile de vârstă, în ultimii ani mai frecvent la adulţii profesionişti	Mai frecvent la copii, la adulţi (mai rar)
Imunitatea	Imunitatea se formează în 15–30% din cazuri	Imunitatea poate fi conferită atât de boala manifestă clinic, cât şi de formele asimptomatice, dar la unele persoane, virusul poate persista ani de zile în stare latentă	Durabilă, tipospecifică	Infecţia nu conferă imunitate solidă, virusul continuă să fie eliminat şi în prezenţa anticorpilor

Perioada de incubaţie	14–140 de zile	5–12, uneori 30–45 de zile	3–30 de zile (în medie 7–14 zile)	Nu este stabilită
Debutul maladiei	Gradat	Acut	Acut, uneori violent, bolnavul indicând nu numai ziua, dar şi ora	Lent
Febra	Nu este caracteristică	38–39°C	39–40°C	Mai rar 39–40°C, sindromul febril prelungit, care persistă peste 15 zile
Exantemul	În afectările extrahepatice	Erupţie rubeoliformă, rujeoliformă, scarlatiniformă, uneori peteţială	Erupţie rozeolopapuloasă, maculopapuloasă, urticariană, peteţială	Rareori
Afectarea sistemului nervos central	Simptome de afectare ale sistemului nervos vegetativ, sindromul astenic	Meningită, encefalită, meningoencefalită, mielită	Meningită, meningoencefalită	Microcefalie, oligofrenie, spasticitate musculară
Afectarea sistemului cardiovascular	Bradicardie, zgomote cardiace asurzite, TA scăzută	Tahicardie, zgomotele cardiace asurzite, TA scăzută	Tahicardie, zgomotele cardiace asurzite, TA scăzută	Mai rar
Adenopatia	Absentă	De regulă, cel mai frecvent – în ganglionii cervicali posteriori	Moderată (uneori)	În sindromul febril prelungit şi în cel mononucleozic
Icterul	Prezent în forma icterică, icter parenchimatos	Prezent în 10–20% din cazuri	Prezent în 15–20% din cazuri	În hepatita citomegalică
Hepatomegalia	De regulă	De regulă	De regulă	În hepatita citomegalică
Splenomegalia	Prezentă în 30% din cazuri	De regulă	Mai rar	În hepatita citomegalică

Teste biochimice				
Bilirubina	Crescută, preponderent conjugată	Crescută, preponderent conjugată	Crescută, conjugată şi neconjugată (mai frecvent)	Crescută, preponderent conjugată în hepatita citomegalică
ALAT, ASAT	Crescute de 15–20 de ori mai mult faţă de normă	Crescute de 10–20 de ori faţă de normă în hepatita mononucleozică	În normă sau moderat crescute de câteva ori	Crescute de 15–20 de ori în hepatita citomegalică
Protrombina	Scăzută. Corelează cu severitatea maladiei	Scăzută. Corelează cu severitatea hepatitei mononucleozice	Scade moderat în formele moderate şi severe	Scăzută. Corelează cu severitatea maladiei în hepatita citomegalică
Colesterolul, fosfataza alcalină, GGTP	Crescute în formele colestatice	Moderat crescute în unele cazuri	Crescute	Crescute în formele cu colestază
Hemoleucograma	Leucopenie, limfocitoză, VSH în normă sau redusă	Leucocitoză, limfocitoză, monocitoză, mononucleare atipice mai mult de 10%, VSH accelerată	Anemie, trombocitopenie, leucocitoză, neutrofiloză, VSH accelerată	Leucocitoză discretă sau moderată, limfocitoză, mononucleare atipice, VSH accelerată
Diagnosticul specific	ARN-VHC, Anti-VHC IgM, anti-VHC sum, anti-spectru VHC	Anti-EBV-VCA IgM, anti-EBV-VCA IgG	RAL titrul1/100 a 7-a zi de boală; RFC titrul 1/10 la a 2–3-a zi de boală, RHAI titrul 1/80 la a 9-13-a zi de boală	Anti-CMV IgM, Anti CMV IgG

Diagnosticul diferențial al HVC acute în forma icterică cu icterul mecanic

- Mai frecvent se atestă la persoanele cu vârsta peste 40 de ani.
- Sindromul algic precede icterul.
- Pierderea ponderală în icter mecanic este cauzată de neoplasm.
- Prezența semnelor dispeptice: greață, inapetență, vomă.
- Prezența febrei şi a frisonului.
- Prurit cutanat insuportabil.
- Icterul intens cu nuanță verzuie, pământie.
- Hepatomegalie.
- Splina are dimensiuni normale.
- Hiperbilirubinemia, preponderent conjugată (directă).
- Scaun acolic, steatoree.
- În urină lipseşte urobilinogenul.
- Indicii sindromului de citoliză (ALAT, ASAT) sunt normali sau evidențiază o creştere moderată.
- Hemoleucograma prezintă: leucocitoză moderată, neutrofilioză, VSH accelerată.
- Colesterolul, β-lipoproteidele, fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza sunt considerabil crescute.

Diagnosticul diferențial al HVC acute cu icterul hemolitic

- Anemie.
- Icterul tegumentelor şi al mucoaselor este de culoare gălbuie (ca lămâia).
- Hepatomegalia – absentă sau moderată.
- Splenomegalie.
- Bilirubina crescută, preponderent cea neconjugată (indirectă).
- ALAT, ASAT prezintă valori normale.
- Enzimele de colestază sunt nemodificate.
- În urină nu se determină urobilinogenul.
- Tegumentele sunt palide.
- Pruritul cutanat şi leziunile de grataj lipsesc.

Diagnosticul diferențial al HVC acute cu hiperbilirubinemiile funcționale, Sindromul Jilbert

- Este o hiperbilirubinemie neconjugată familială de intensitate moderată (nivelul bilirubinei în sânge – până la 100 mcmol/l), cu transmitere autosomal dominantă şi cu o evoluție benignă.

• Icter fluctuent, condiţionat de efort fizic, stres, consumul de alcool, infecţii asociate.

• Simptome: iritabilitate, fatigabilitate, disfuncţii vegetative, disconfort epigastric.

• Hiperbilirubinemie neconjugată (indirectă).

• ALAT, ASAT prezintă valori normale.

Diagnosticul diferenţial al HVC acute cu Sindromul Dubin-Johnson

• Cauza: mutaţia genei responsabile de sinteza proteinei canaliculare multispecifice de transport al anionilor organici.

• Se moşteneşte autosomal recesiv.

• Prima manifestare: 10 săptămâni – la vârsta de 56 de ani, preponderent în adolescenţă.

• Icter fără prurit cutanat.

• La pacienţii vârstnici: sindromul astenic, dureri abdominale vagi.

• Accentuarea icterului poate fi provocată de: maladiile intercurente, graviditate, contraceptive orale (Eritromicină, Azitromicină, Cloxacilină, Ceftriaxon).

• Hiperbilirubinemie conjugată.

• Bilirubinurie şi depunere de pigment negru în ficat.

• Probele funcţionale hepatice sunt în normă.

• Testul cu BSP (tetrabromsulfoftaleinat de sodiu) este modificat, cu o valoare situată la limita superioară a normei în ser (la 45 de minute) şi cu o creştere secundară (la 120 de minute).

Diagnosticul diferenţial al HVC acute, forma icterică, cu Sindromul Rotor

• Se moşteneşte autosomal recesiv.

• Cauza: mutaţia genei responsabile de sinteza proteinei canaliculare multispecifice de transport al anionilor organici.

• Clinic, este asemănător cu sindromul Dubin-Johnson, dar diferă patogenic.

• Hiperbilirubinemie, predominant conjugată.

• Probele funcţionale biochimice hepatice sunt în normă.

Diagnosticul diferenţial al HVC acute cu hepatita autoimună (tipurile I, II şi III)

• Aproape 1/3 dintre bolnavi prezintă manifestări acute, care descriu o hepatită virală, majoritatea dezvoltă insidios simptomele de boală.

• Vârsta: 10–30 de ani.

- Icter intermitent.
- Anorexie, fatigabilitate, amenoree.
- Febră 37,5–38,5°C.
- Hepatomegalie (aproape constant).
- Splenomegalie (mai rar).
- Sunt prezente steluţele vasculare.
- Artralgii şi mialgii.
- Raşul cutanat poate avea forme pleiomorfe.
- ALAT şi ASAT prezintă valori invariabil crescute.
- Hipergamaglobulinemia prezintă valori considerabil crescute.
- Testele imunoserologice pentru diagnosticare: SMA; anti-LKM; ANA; SLA.

Diagnosticul diferenţial al HVC acute, forma icterică, cu hepatita medicamentoasă

• Se administrează medicamente, care produc frecvent leziuni hepatice (anestetice, antibiotice, antiparazitare, utilizate în boli cardiovasculare, digestive, neuropsihice etc.).

• Manifestările clinice sunt polimorfe şi sunt lipsite de specificitate, pot evolua de la forme asimptomatice până la forme fulminante cu insuficienţă hepatică.

- Mialgii, artralgii.
- Subfebrilitate, febră.
- Icter.
- Prurit cutanat.
- Urină hipercromă.
- Scaune decolorate.
- Hepatită acută colestatică.
- Colestază pură hepatică.
- Steatoză hepatică.
- ALAT, ASAT prezintă valori de 2–10 ori mai mari.

• GGTP, fosfataza alcalină, colesterolul prezintă valori de 3 ori mai mari faţă de normă.

Diagnosticul diferenţial al HVC acute cu hepatitele cronice virale şi nonvirale

• Hepatita cronică se defineşte ca o boală inflamatorie hepatică, cu persistenţa manifestărilor clinice şi a modificărilor biochimice, care are o durată de peste 6 luni.

• Istoricul medical indică prezenţa unei patologii a ficatului.

• Ancheta epidemiologică constată prezenţa manoperelor medicale şi nemedicale, contacte sexual.

• Hepatitele cronice, în funcţie de etiologie, realizează un tablou clinic comun, cu anumite particularităţi.

• Astenie, reducerea capacităţii de lucru, fatigabilitate, labilitate emoţională, insomnie, cefalee.

• Senzaţia de greutate sau de dureri surde în rebordul costal drept sau în regiunea epigastrică.

• Scăderea poftei de mâncare, greţurile, mai rar, vomele, balonarea abdomenului, constipaţiile.

• Icter, prurit cutanat, xantelasme, modificarea culorii scaunului şi a urinei.

• Reducerea libidoului, dereglări ale ciclului menstrual, ginecomastie.

• Hepato- şi splenomegalie.

• Hemoleucograma prezintă modificări nespecifice.

• Proteinograma prezintă albumine scăzute, globuline crescute, preponderent γ–globuline.

• ALAT, ASAT au valori de 5–8 ori mai mari faţă de cele normale.

• Bilirubina are valori crescute.

• Proba cu timol are valori crescute.

• Proba cu sublimat are valori moderat scăzute.

• Colesterol, fosfataza alcalină, GGTP, 5-nucleotidaza, β-lipoproteidele se modifică în formele cu colestază sau cu colestatice.

• Markerii hepatitelor virale: hepatita virală cronică B (AgHBs±, anti-HBcor *sum*+, AgHBe±, anti-HBe±, ADN VHB±); hepatita cronică virală D (anti-VHD *sum*+, anti-VHD IgM±, ARN VHD±).

9. TRATAMENTUL

Tratamentul de spital al pacienţilor cu HVC acută

Regimul zilei

• *Forma uşoară:* repaus la pat timp de 7–10 zile.

• *Forma moderată:* repaus la pat timp de 11–15 zile.

• *Forma severă:* Repaus la pat timp de 16–21 de zile, apoi parţial.

Dieta 5

Se recomandă:

- supe de legume, legume fierte (cartofi, morcovi, mazăre, fasole verde, dovleac, conopidă), salată verde, spanac, sote-uri de legume, banane;

- orez, griş, paste făinoase, pâine prăjită, pâine mai veche, pâine integrală, cereale;

- carne de vită, de pui fiartă sau înăbuşită, peşte fiert, la cuptor, ouă fierte (albuş de 2 ori pe săptămână);

- unt, ulei de porumb, de floarea-soarelui sau de măsline;

- lapte dulce proaspăt, brânză de vaci, iaurt, caş, urdă, smântână;

- compoturi de fructe, budinci de griş sau orez, fructe coapte, prăjituri de casă din aluat uscat, jeleuri, biscuiţi;

- apă plată, sucuri naturale, ceaiuri (de muşeţel, sunătoare, tei, gălbenele).

Nu se recomandă:

- fasole boabe, mazăre uscată, varză, castraveţi, ridiche, ceapă, usturoi, ardei gras, gogoşari, zarzavaturi crude tari, murături, citrice, nuci, alune;

- aluaturi dospite, pâine proaspătă, pâine prăjită, arsă;

- zeamă în care a fiert carnea (carnea scursă se poate adăuga în ciorba de zarzavat), carne grasă (porc, organe, gâscă, raţă), carne afumată sau prăjită, rântaşuri, conserve de carne sau peşte, cârnaţi, mezeluri afumate, condimente, peşte gras, omletă, slănină;

- margarină, sosuri grele, untură, jumări, slănină, alimente cu ulei bătut (icre, maioneză, salată de vinete);

- brânzeturi sărate sau afumate, brânză grasă (brânza de oaie este mai grasă decât cea de vacă);

- ciocolată, torturi, prăjituri cu cremă de cacao, marmeladă, dulceţuri, cozonac sau alte aluaturi dospite, îngheţată;

- cafea, alcool, băuturi acidulate, ceai negru concentrat.

În privinţa tratamentului hepatitei acute cu VHC, în prezent există mai multe întrebări decât răspunsuri. Ce pacienţi ar trebui trataţi, care este momentul optim de iniţiere a tratamentului (imediat sau după o perioadă de aşteptare, pentru a permite clearence-ul spontan)? Ce schemă de tratament trebuie utilizată şi pentru care perioadă de timp? Cu toate acestea, în per ansamblu, impactul tratamentului pentru prevenirea infecţiei cronice este limitat. O problemă este faptul că infecţia primară cu VHC este, de obicei, asimptomatică (80%), majoritatea pacienţilor nu sunt depistaţi în stadiu timpuriu de boală. Un alt motiv este că la o parte dintre aceşti pacienţi, tratamentul cu interferoni (IFN) este contraindicat.

Conform studiilor noastre, Pegasys a fost administrat în doză de 180 micrograme s/c o dată pe săptămână, timp de 3 luni – la 16 pacienţi, de la 6 până la 16 şi 12 luni – la 8 pacienţi, plus copegus câte 1000–1200 mg/zi. După 3 luni de tratament, ARN-VHC nu a fost depistat nici la un pacient. La pacienţii cu valori crescute ale ALAT s-a prelungit tratamentul până la 6 şi 12 luni. La pacienţii care au continuat tratamentul până la 6 şi 12 luni, ARN-VHC nu s-a depistat, iar ALAT s-a normalizat. Peste 6 şi 12 luni după finisarea tratamentului, ARN-VHC a fost negativ la toţi pacienţii. Deci, tratamentul cu pegasys + copegus a fost eficient (RVS–100%).

Schemele de tratament al HVC acute din 2010 conform **Monitorului Oficial al României**

- *Interferon Pegylat α-2a 180µg/săptămână + Ribavirină:*
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg; timp de 24 de săptămâni.
- *Interferon Pegylat α-2b 1,5µg/kgc/săptămână + Ribavirină:*
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg; timp de 24 de săptămâni, cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 şi 48 de săptămâni.

Criteriile de includere în tratament:
- biochimice: ALAT > N;
- virusologice: AcHCVc-IgM pozitivi; ARN-VHC pozitiv.

Terapia convenţională va fi indicată în cazurile în care tratamentul antiviral este contraindicate.

Terapia de detoxifiere

- *Forma uşoară* nu este indicată.
- *Forma moderată:* perfuzii intravenoase (glucoză 5%, sol. clorură de sodiu (0,9%), sol. Ringer lactat, Lactosol, Trisol, Acesol, Dextran, Hepasol, Hepasteril). Volumul de lichide pentru 24 de ore va fi egal cu 30–50 ml/kg, la unii bolnavi.
- *Forma severă:* perfuzii intravenoase (Glucoză 5%, sol. Clorură de sodiu (0,9%), sol. Ringer lactat, Lactosol, Trisol, Acesol, Dextran, Hepasol, Albumină (5–10–20%), Arginină-Sorbitol. Volumul de lichide pentru 24 de ore va fi de 70–100 ml/kg.

Hemostatice (în prezenţa sindromului hemoragic)
- *Forma uşoară* nu este indicată.
- *Forma moderată* nu este indicată.

• *Forma severă:* Etamzilat 125–250 mg i/m sau i/v de 3–4 ori pe zi, menadionă (Vitamina K): adulţi – de la 10–15 mg până la 30 mg/zi i/m, timp de 3–4 zile consecutive, Gluconat de calciu – câte 1–3 g de 2–3 ori pe zi *per os* sau intravenos.

Antifibrinolotice, antiproteaze

• *Forma uşoară şi moderată* nu sunt indicate.

• *Forma severă* Aprotinina 300.000–500.000 UIK în perfuzie i/v, de 1–2 ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Enterosorbenţi

- Enterodez – un preparat asemănător cu Hemodeza, predestinat administrării orale. Se indică în doze 5,0x1–3 ori/zi, timp de 1 săptămână.
- Polifepan – administrat oral înainte de mese, câte 1–2 linguriţe x 3–4 ori/zi, timp de 1 săptămână.
- Enterosgel câte 15 g (o lingură de pulbere) de 3 ori pe zi cu 1,5–2 ore până la mese sau cu 2 ore după mese.

Spasmolitice

- Drotaverină (adulţii) 40–80 mg de 1–3 ori pe zi *per os*, i/m sau i/v.
- Papaverină (adulţii) 100 mg de 3 ori pe zi *per os* sau i/m (40–80 mg la 6 ore).

Hepatoprotectoare

• *Forma uşoară:*

- Inosină 600–800 mg/zi, divizată în 3–4 prize *per os*, timp de 1 lună;
- Esenţiale Forte, 2 capsule, de 2–3 ori/zi, timp de 1 lună.

• *Forma moderată şi severă:*

- Inosină intravenos lent, iniţial 10 ml, doza se măreşte până la 20 ml de 1–2 ori/zi, timp de 10–15 zile, apoi *per os* 600–800 mg în 3–4 prize, timp de 1 lună;
- Esenţiale intravenos 10–20 ml/zi (e de dorit ca conţinutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporţie de 1:1), 10–15 zile, apoi *per os* 2 capsule de 2–3 ori zi, timp de 1 lună.

Imunomodulatoare cu efect antiviral

Pacovirina – câte un comprimat de 2 ori/zi înainte de mese, 15–30 de zile.

Particularităţile tratamentului formelor cu colestază şi colestatice

-*Ademetionină.* Se administrează i/m sau i/v în doze de 400–800 mg/zi, 2–3 săptămâni, apoi se efectuiază terapia de intreţinere

per orală – 800–1600 mg/zi în 2 prize, timp de 2–4 săptămâni, cu o oră după mese (după micul dejun şi după prânz).

-*Acidul ursodezoxicolic* – 10 mg/zi. Capsulele de 250 mg se înghit cu puţin lichid, seara înainte de culcare cu doza unică /sau în 2–3 prize după mese.

Schema practică:

• la 60 kg de greutate corporală se administrează câte 2 capsule/zi;

• la 70 kg – 3 capsule/zi;

• la 90 kg – 4 capsule/zi.

- *Adsorbenţii acizilor biliari* (Enterodez, Polifepan, Enterosgel, cărbune medicinal 1,0–1,5 (4–6 comprimate) x 3 ori/zi, peste 1,5–2 ore după mese).

Tratamentul formelor trenante

În cazul contraindicaţiilor la tratamentul antiviral se administrează: hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidante, inductor de interferon, imunostimulatoare, coleretice.

Hepatoprotectoare

• Silimarină 140 mg x 2 prize, dimineaţa şi seara după mese.

• Acidul ursodezoxicolic – 2 capsule seara înainte de culcare, timp de 3 luni.

• Esenţiale N–2 capsule x 3 prize, timp de 3 luni.

• Hepatofalc planta – 140 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 luni.

• Fosfogliv – 2 capsule x 3 ori pe zi, timp de 3 luni.

Antioxidante

• Tri-V-plus. Compoziţie: vitaminele A, E şi C şi microelementele cu efecte antioxidante. Un comprimat o dată în zi în timpul mesei sau după mese, timp de 1 lună.

Imunomodulatoare

• Timozina. Se administrează 900 mcg/m^2 din suprafaţa corpului, de 2 ori pe săptămână, timp de 3–6 luni.

• Timalin. Se administrează i/m 5–10 mg/zi, timp de 5 zile. Pastilele – 1–2/zi, timp de 3–10 zile, în fiecare lună. Durata tratamentului va fi de 6 luni.

• Tactivin. Se administrează 40 mcg/m^2 din suprafaţa corpului (1–2 mcg/ kg), timp de 5–14 zile (3–6 luni).

• Timogen. Se administrează 50–100 mcg i/m, timp de 3–10 zile.

• Timoptin. Se administrează subcutanat, 70 mcg/m^2 din suprafaţa corporală; tratamentul: 4–5 injecţii la interval de 4 zile. Tratamentul, poate fi repetată în fiecare lună, timp de 6 luni.

• Timactid. Tablete 0,25 mg, 1 pastilă sublingval o dată în zi, înainte de mese, cu interval de 4 zile. Tratamentul se repetă peste 1–2 luni.

Inductor de interferon

• Amixin. Se administrează *per os* după mese, primele 2 zile câte 125 mg, apoi câte 125 mg la fiecare 48 de ore, 16 comprimate. În forma trenantă, în prima zi câte 125 mg de 2 ori pe zi, apoi câte 125 mg o dată la 48 de ore (în total 20 de comprimate).

Imunostimulatoare:

• Cicloferon în fiole 12,5% – 2 ml, 4 ml, i/m, în zilele 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19 şi 22 sau *per oral* 450 mg (3 pastile) o dată pe zi în zilele 1, 2, 4, 8, 10, 13, 16, 19, 22 de tratament şi dacă ARN VHC este pozitiv, tratamentul continuă timp de 3 luni, 450 mg (3 pastile) la fiecare 48 de ore

Coleretice

• Choliver. Un comprimat de 3 ori/zi, înainte de mese *sau* Cholagol 10 ml de 3 ori/zi, înainte de mese. Tratamentul se recomandă să fie iniţiat în a treia săptămână de la debut.

Monitorizarea pacienţilor cu HVC acută în formele fulminante, pe parcursul tratamentului în spital

Monitorizarea clinică:

• monitoring cardiopulmonar continuu, frecvenţa respiraţiei şi frecvenţa contracţiilor cardiace la fiecare 1–2 ore;

• TA;

• diureza în fiecare oră;

• reexaminarea clinică la fiecare 2–3 ore;

• saturarea cu oxigen;

Monitorizarea paraclinică:

• bilirubina totală şi fracţiile ei (directă şi indirectă);

• indexul protrombinic;

• fibrinogenul;

• β-lipoproteidele;

• proba cu sublimat;

• oprograma;

• echilibrul acido-bazic;

- creatinina;
- urea;
- coagulograma (trombocite, timpul de coagulare a sângelui, TTPA, protrombina, fibrinogenul);
- grupa sanguină;
- Rh-factorul;
- glucoza;
- electrocardiograma.

Tabelul 12

Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită virală C acută

Obiectivul	**Săptămânile de tratament**									**Săptămânile de posttratament**	
	0	*1*	*2*	*4*	*8*	*12*	*16*	*20*	*24*	*24*	*48*
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ALAT, ASAT	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+
ARN-VHC	+			+		+			+	+	+
Hemoleucograma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Glucoza	+			+	+	+		+	+	+	+
TSH	+					+			+	+	+
Reacții adverse	+	+	+	+	+	+	+	+	+		

ARN-VHC se determină:
- la inițierea tratamentului;
- la 4 săptămâni;
- la 12 săptămâni;
- la 24 de săptămâni;
- la 24 și 48 de săptămâni după terminarea tratamentului;
- dacă în a 12-a săptămână de la inițierea tratamentului, ARN-VHC a scăzut cu mai puțin de 2 log sau nu a scăzut, terapia se sistează;
- dacă în a 12-a săptămână de la inițierea tratamentului, ARN-VHC se poate identifica, dar a scăzut cu 2 log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia timp de 24 de săptămâni.

Contraindicațiile la administrarea tratamentului antiviral

Contraindicații absolute la administrarea Interferonului:

- hepatite cronice nonvirale;
- ciroză hepatică decompensată;
- neutropenie și/sau trombocitopenie;
- maladii cronice decompensate (cardiace, renale, psihice, psihoză prezentă sau în antecedente, depresie severă);
- transplant de organe cu excepția celui de ficat;
- hipersensibilitate la interferon.

Contraindicații relative la administrarea Interferonului:

- diabet zaharat necontrolat;
- dereglări autoimune (tireoidita autoimună, hepatita autoimună).

Contraindicații absolute la administrarea Ribavirinei:

- insuficiență renală în stadiul final;
- anemie;
- hemoglobinopatii;
- insuficiență cardiacă;
- sarcină;
- absența metodelor contraceptive eficiente.

Contraindicații relative la administrarea Ribavirinei:

- hipertensiune arterială necontrolată;
- vârstă înaintată;
- tireoidită autoimună;
- hepatită autoimună;
- ciroză decompensată.

Tratamentul pacienților cu HVC acută (forma fulminantă, precomă și comă)

Tratamentul de spital

Management

- Monitorizarea semnelor vitale: tensiunea arterial; fecvența contracțiilor cardiace; frecvența respirației; diureza; evaluarea tulburărilor electrolitice.
- Oxigenul prin cateter nazal.
- Masca sau respirația asistată în regim de hiperventilare moderată.

Regimul zilei

- Repaus la pat.
- Asigurarea igienei bolnavului și prevenirea infecțiilor secundare.

Alimentația

- Dieta 5.
- Regimul alimentar adaptat toleranței digestive, cu produse bogate în vitamine, potasiu.
- Alimentația se va face în doze mici, frecvent. În comă – prin sondă.

Terapia de detoxifiere

- Perfuzie intravenoasă cu: sol. Glucoză (5%) – 500 ml; sol. Clorură de sodiu (0,9%) – 500 ml; sol. Ringer–lactat 500 ml; sol. Trisol 500 ml; sol. Acesol 500 ml; sol. Hepasol 500 ml, sol. Aminosol 500 ml; sol. Hepasteril 500 ml, sol. Infesol 40–500 ml; sol. Infesol 100–500 ml; sol. Sorbitol 500 ml; sol. Ademetionină 800 mg (10 ml).

Volumul de lichide pentru 24 de ore va fi de 30–50 ml/ kg.

Blocatorii enzimelor (protease, lizosomi)

- Aprotinină 60.000–100.000 Un/zi în perfuzie intravenoasă.

Reglarea dezechilibrului acido-bazic ş a celui electrolitic

- În acidoza metabolică: sol. Bicarbonat de sodiu (4%) – 200–300 ml perfuzie i/v; Cocarboxilază 100-150 mg, i/m.
- În alcaloza metabolică: sol. Acid ascorbinic de (5%) – 10 ml i/v; sol. Clorură de potasiu (4%) – 30 ml, i/v.
- În hipokaliemie: 1,0–2,0 KCl la 50,0 glucoză.
- În hiponatriemie: 5,0 NaCl la 100,0 de glucoză.

Reglarea metabolismului azotic şi a celui proteic: sol. Albumină (5% – 10%) – 250 ml, perfuzie i/v; plasmă proaspăt congelată 250 ml, perfuzie i/v; sol. Aminosol 500 ml, perfuzie i/v; sol. Hepasol 500 ml, perfuzie i/v; sol. Infesol 400 ml, perfuzie i/v.

Reglarea tulburărilor de coagulare şi a sindromului hemoragic:

Hemostatice: sol. Etamsilat 12,5% x 3 ori i/m; sol. Menadionă 1% – 1 ml x 3 ori i/m; sol. Calciu gluconat 10% – 10 ml; sol. Acid aminocapronic (5%) – 100 ml, perfuzie i/v.

Substituenți plasmatici: sol. Albumină 10% – 100–200 ml, perfuzie i/v *sau* sol. Plasmă proaspăt congelată – 250 ml, perfuzie i/v.

Reducerea nivelului amoniacului, prevenirea absorbției substanțelor toxice din intestine şi combaterea florei intestinale

Realizarea unui tranzit intestinal: lactuloză sirop 500 ml în precomă 30 ml peste 4–6 ore, în comă 200–400 ml peste 2–4 ore; clisme evacuatoare cu Bicarbonat de sodiu şi cu Lactuloză până la 500 ml x 2 ori/zi; spălarea stomacului (repetată); excluderea utilizării proteinelor.

Antibiotice cu absorbţie intestinală redusă: neomicina *sau* canamicina sulfat 1,0 peste 6 ore prin sondă ori clismă.

Protecţia mucoasei gastrice prin antisecretoare: ranitidină 50 mg/2ml i/v de 2 ori/zi; famotidina 20 mg (5 ml solvent), i/v de 2 ori/zi.

Blocatorii membranelor celulare şi cei ai lizosomilor: sol. Prednisolon (3%) – 1 ml, 150–300 mg în 5–6 prize i/v sau i/m; sol. Dexametazonă (0,4%)/1ml – 20–40 mg i/v în 5–6 prize.

Controlul şi tratamentul edemului cerebral

Administrarea osmodiureticelor: sol. Glucoză (40%) – 100 ml, perfuzie i/v; sol. Manitol (20%) – 100 ml (1–1,5 g/kg/zi), perfuzie i/v; sol. Dexametazon (0,4%)/1 ml (4 mg) i/v sau i/m.

Reglarea tulburărilor neuropsihice: sol. Diazepam (0,5%) – 2 ml x 2–3 ori/zi i/m *sau* i/v; sol. Oxibutirat de natriu (20%) – 10 ml 2–3 fiole, în perfuzie i/v; sol. Midazolam (0,05%)/1 ml i/v *sau* i/m.

Reglarea stării de hipoxie: oxigenare hiperbarică (oxigenul va fi administrat sub presiunea de 2–3 atm), timp de 1–3 ore sau prin inhalaţie cu oxigen cu sonda nazală, cu viteza de 2–4 l/min; sol. Oxibutirat de natriu (20%) –10 ml (5 mg/kg/zi) i/v.

Controlul şi reglarea hipoglicemiei: sol. Glucoză (40%) – 100 ml, perfuzie i/v peste 6 ore.

Controlul şi tratamentul suprainfecţiei bacteriene

În flora gram-pozitivă: amoxicilină 250–500 mg la fiecare 8 ore i/v, perfuzie cu sol. Glucoză (5%).

În flora gram-negativă: sol. Ciprofloxacină (0,2%) – 100 ml de 2 ori/zi, perfuzie i/v.

Spasmolitice: sol. Drotaverină (2%) – 2 ml de 1–3 ori/zi, i/m; sol. Papaverină (2%) – 2 ml i/m.

Coleretice: choliver – 1 comprimat de 3 ori/zi *sau* Cholagol 10 ml de 3 ori/zi înainte de mese.

Tratamentul se recomandă să fie iniţiat în a treia săptămână de la debut.

10. PROFILAXIA

Profilaxia specifică

În lipsa vaccinului contra HVC, imunizarea nu se efectuează.

Profilaxia nespecifică (măsuri antiepidemice în focar)

Sursa de infecţie:

• bolnavii cu hepatită virală C acută sunt izolaţi (spitalizare obligatorie în secţiile sau în spitalele de boli infecţioase);

• persoanele care au fost în contact cu bolnavul sunt examinate clinic, biochimic (bilirubina, ALAT, ASAT, protrombina, proba cu timol), serologic (determinarea markerilor anti-VHC IgM, anti-VHC *sum*) şi instrumental (examenul ultrasonografic al organelor cavităţii abdominale).

Căile de transmitere:

• utilizarea instrumentelor medicale (seringi, pipete, scarificatoare, etc.) de unică folosinţă (jetabile);

• respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical;

• organizarea corectă a lichidării instrumentarului medical uzat;

• protecţia eficientă a personalului medical (tegumente, mucoase) la locul de muncă, prin asigurarea cu seturi de echipament personal, în funcţie de specificul activităţii profesionale;

• să nu utilizeze obiecte de igienă personală: lamă/aparat de ras, periuţa de dinţi, trusa de manichiură şi de pedichiură, de care se folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, a biberoanelor;

• limitarea transfuziilor de sânge şi a derivatele lui în situaţii necesare;

• dacă doresc să-şi facă tatuaje sau *piercing*, să apeleze la un specialist autorizat, care să asigure utilizarea instrumentarului steril;

• reducerea în instituţiile medicale a practicării investigaţiilor parenterale şi a administrării neargumentate a injecţiilor;

• evitarea înţepăturilor accidentale cu ace contaminate, în cazul unui astfel de accident, se recomandă ca persoana respectivă să-şi facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHC;

• folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHC pe cale sexuală;

• testarea pentru prezenţa anti-VHC la donatorii de sânge, de plasmă, de spermă, ţesuturi, cornee, organe;

• acordarea asistenţei educaţionale sanitare populaţiei versus, informarea privind simptomatologia HVC acute, riscul de infectare şi măsurile de profilaxie;

• femeile infectate cu virului hepatic C trebuie să cunoască faptul că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deşi redus (până la 10%), există;

• în cazul consumului de droguri injectabile, trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor;

• instituţiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) trebuie să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului.

11. PRONOSTICUL ŞI SECHELELE

• Vindecare (în decurs de 1–2 luni) – 15–30%.
• Consecinţe:
- convalescenţă prelungită;
- hepatomegalie;
- manifestarea postvirală a sindromului Jilbert.
• Continuarea procesului infecţios:
- hepatită cronică – 50–90%;
- ciroză hepatică – 20–40% după hepatita cronică (20 ani);
- hepatocarcinom – 30–40% după ciroza hepatică.

12. CRITERILE DE EXTERNARE

• Însănătoşirea clinică completă, cu normalizarea probelor biochimice ale ficatului.

• Externarea din spital a convalescenţilor poate fi admisă în cazurile:
- cu icter moderat, probele funcţionale ale ficatului şi dimensiunile ficatului în normă;
- când indicii sindromului de citoliză şi proba cu timol rămân moderat mărite, dar nu mai mult de 1,5–2 ori faţă de normă, dacă s-a normalizat bilirubina şi au dispărut semnele clinice.

13. SUPRAVEGHEREA PACIENŢILOR DUPĂ HVC ACUTĂ

• Dispensarizarea se efectuează de către medicul infecţionist şi cel de familie.

• Se evită efortul fizic şi sportul, timp de 6 luni.

• Regimul dietetic, dieta 5 se prelungeşte timp de 6–12 luni şi mai mult.

• Pacienţii vindecaţi vor fi scoşi de la evidenţă.

• Durata dispanserizării – 12 luni. Pacientul va fi examinat clinic, biochimic, în a 1-a, a 3-a, a 6-a, a 9-a şi a 12-a lună şi virusologic – în a 6-a şi a 12-a lună.

• În caz de persistenţă a procesului infecţios şi după 12 luni, supravegherea de dispensar se va prelungi.

• Caracterul supravegherii.

Examenul clinic:

- acuze;
- culoarea tegumentelor şi a sclerelor;
- dimensiunile ficatului, consistenţa lui;
- dimensiunile splinei;
- culoarea scaunului şi a urinei.

Examenul paraclinic:

- bilirubina;
- ALAT, ASAT;
- proba cu timol;
- proba cu sublimat;
- fracţiile proteice;
- examenul ultrasonografic al ficatului;
- la necesitate – alte teste biochimice: colesterol, trigliceride, fosfataza alcalină, β-lipoproteidele, GGTP, glucoza;
- anti-VHC IgM;
- anti-VHC *sum.*

14. EVOLUŢIA INFECŢIEI CU HVC ACUTĂ

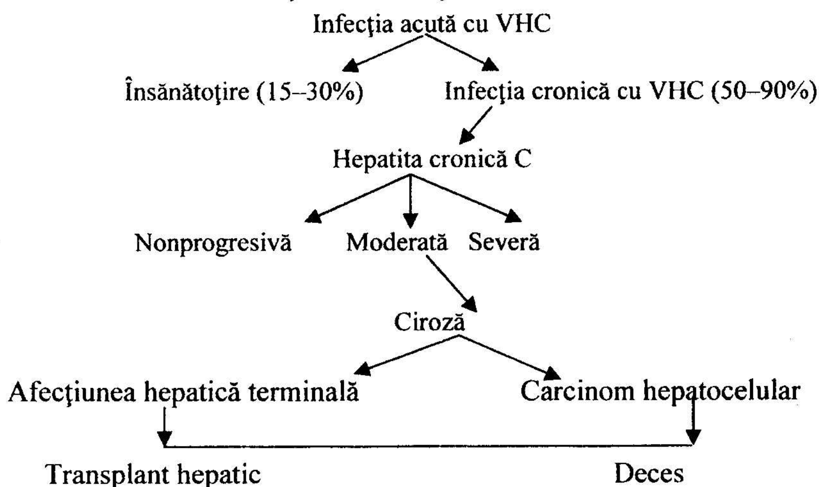


Fig. 4. **Evoluţia infecţiei cu VHC.**

15. CONDUITA PACIENȚILOR CU HVC ACUTĂ

1. **Anamneza**

Date epidemiologice

• Contact cu bolnavii infectați cu HVC acută și/sau cronică.

• Folosirea în comun a unor obiecte de igienă personală: lame de ras, periuțe de dinți, foarfece sau obiecte de manichiură.

• Administrarea drogurilor intravenos.

• Manopere medicale: stomatologice, chirurgicale, reanimatologice, ginecologice, angiografii, endoscopii, acupunctură (14–140 zile și mai mult).

• Manopere în instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice, de tatuaj și de piercing).

• Activitate profesională: stomatolog, chirurg, reanimatolog, ginecolog, traumatolog, angiolog, endoscopist, asistentă medicală, care vin în contact cu sângele pacienților.

• Contact sexual neprotejat.

• Hemodializați și hemofilici politransfuzați.

• Transfuzii de sânge și derivatele acestuia.

Date clinice precoce *(în perioada prodromală (preicterică), cu o durată de la 3–4 până la 10–15 zile și mai mult)*

• Debut lent.

• Temperatură normală, uneori cu o ascensiune termică.

• Simptome ale sindromului dispeptic: pierderea poftei de mâncare; grețuri; vomă (2–3 ori); senzație de disconfort digestiv (abdominal), dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică.

• Simptome ale sindromului astenic: astenie; indispoziție; apatie; adinamie.

• Simptome ale sindromului artralgic: dureri în articulații, preponderent în articulațiile mici, simetrice, implicând, îndeosebi, articulațiile distale.

• Simptome ale sindromului mixt (dispeptic, astenic și artralgic), frecvente.

• Alte simptome: urină hipercromă (cu 2–3 zile înainte de apariția icterului); scaun acolic; urticarie; erupții macropapuloase; prurit izolat sau asociat cu alte simptome; hepatomegalie (frecvent); splenomegalie (mai rar).

Date clinice tardive *(în perioada de stare icterică)*

• Simptome de intoxicaţie generală ale sindroamelor dispeptic, astenic, artralgic, caracteristice pentru perioada prodromală (preicterică), cu aceeaşi intensitate sau cu intensitate mai accentuată.

• Apariţia icterului, de la subictericitate până la icter franc.

• Urina hipercromă cu aspect de „bere brună".

• Scaun acolic.

• Hepatomegalie (de regulă).

• Splenomegalie (mai rar).

Manifestări extrahepatice: hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, trombocitopenie idiopatică etc.); renale (glomerulonefrită, nefropatii); endocrine (diabet zaharat, hipo- sau hipertireoidism); dermatologice (lichen plan, eritem multiform, eritem nodos, vasculită necrotizantă cutanată etc.); neuromusculare (neuropatii periferice); articulare (artrite reumatoide, artrite/artralgii).

Examenul fizic (datele obiective)

Datele obiective în perioada prodromală (preicterică)

• Hepatomegalie (la palpare): ficat mărit, margine rotundă, suprafaţă netedă; ficat dur, elastic; ficat sensibil sau dureros.

• Splenomegalie până la 30% (la palpare): splină elastică; splină indoloră.

• Erupţii (rareori) urticariene, macropapuloase.

• Urina hipercromă, ultimele 2–3 zile ale perioadei preicterice.

• Scaune acolice (mai rar), ultimele 2–3 zile ale perioadei preicterice.

Tabelul 13

Datele obiective ale HVC acute în perioada icterică

Datele obiective	Forma tipică	Formele atipice			
	forma icterică	forma anicterică	forma frustă	forma subclinică	forma inaparentă
Icter	Prezent, corelează cu gravitatea bolii	Absent	Subictericitate a sclerelor	Absent	Absent

Continuare

Hepatomegalie	Prezentă, corelează cu gravitatea bolii	Prezentă, moderată	Prezentă, moderată	Absentă	Absentă
Splenomega lie	Rareori	Rareori	Absentă	Absentă	Absentă
Urină hipercromă	Prezentă	Absentă	De scurtă durată	Absentă	Absentă
Scaun acolic	Prezent	Absent	Absent	Absent	Absent
Bradicardie	Prezentă	Prezentă	Absentă	Absentă	Absentă
Zgomote cardiac asurzite	Prezente	Prezente	Absente	Absente	Absente

Criteriile de stabilire a gradului de severitate în HVC acută

Criteriile clinice

• Intensitatea simptomelor de intoxicație generală (cefalee, vertij, tremor involuntar al degetelor, insomnie, somnolență, slăbiciune generală accentuată, adinamie).

• Agravarea manifestărilor digestive (anorexie, greață, vomă repetată)

• Intensitatea icterului și dezvoltarea rapidă a acestuia.

• Manifestările hemoragice (hemoragii nazale, gingivale, purpură cutanată etc.).

• Intensificarea durerilor în rebordul costal drept.

Criteriile paraclinice

• Nivelul bilirubinei (creșterea rapidă a acesteia), raportul fracțiilor bilirubinei în dinamică, tendința de creștere a fracției indirect.

• Scade protrombina.

• Scade nivelul fibrinogenului.

• Scade nivelul testului cu sublimat.

• Scade nivelul β-lipoproteidelor.

• Scade nivelul izoenzimelor LDH5, MDH3, MDH4, A3.

• Crește nivelul ASAT, în raport cu ALAT.

16. RECOMANDĂRI PENTRU MEDICINA PRACTICĂ

1. Pentru stabilirea diagnosticului precoce al HVC acute se recomandă testarea la ARN-VHC şi spectrul anti-HCV (antiNS1-NS3), fiind pozitivi în debutul maladiei, anti-HCV IgM şi IgG se pozitivează mai târziu (a 2-a–3-a lună).

2. Pentru evitarea cronicizării HVC acute, se recomandă dispensarizarea convalescenţilor un timp mai îndelungat de 1, 3, 6 şi 12 luni după externarea din staţionar cu investigarea clinică, biochimică, serologică, a spectrului anti-HCV, a testului biomolecular ARN-VHC, prin PCR şi a metodelor instrumentale (EUS), cu ajutorul cărora se va determina dacă procesul infecţios evoluează spre cronicizare.

3. Determinarea spectrului anti-HCV poate fi utilizat atât pentru diagnosticul precoce (anti-NS1-NS3B), cât şi a celui tardiv al HVC acute, pentru diagnosticarea evoluţiei spre cronizare (anti-NS4A-NS5).

4. Investigarea statusului imun la convalescenţii după HVC acută e necesară pentru determinarea deficienţei celulare-T şi a stării de imunosupresie, care reprezintă unul dintre indicatorii cronicizării maladiei.

Bibliografie

1. Alleri G., Cariti G., De Rosa F., Bargiacchi O., et.al. *A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis.* J Viral Hepat. 2007 Feb, 14(2):116-121.

2. Alberti A., Benvegnu L. *Management of hepatitis C.* J Hepatol 2003; 38: S 118.

3. Alberti A., Boccato S., Vario A., et al. *Therapy of acute hepatitis C.* Hepatology 2002, 36 (6), p. 1536–1540.

4. Almasio P., Mirto S., Mallero C., et al. *Recombinant interferon alpha – 2b for acute posttransfuzion hepatitis in myeloid leukemia.* Haematologica. 1991, v. 76(5), p. 429–430.

5. Ambuhl P., Binswancer U., Renner E. *Epidemiology of chronic hepatitis B and C among dialysis patients in Switzerland.* Sch. Med. Woch., 2000, 130, p. 341–348.

6. Barrera J., Bruguera M., Ercilla M., et al. *Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting pasttransfusion hepatitis C.* Hepatology 1995, 21, p. 639–644.

7. Battegay M. *Immunity to hepatitis C virus. A further piece of the puzzle.* Hepatology, 1996, v. 24, nr. 4, p. 961–964.

8. Bertoletti A., D'Elios M., Boni C., et al. *Different cytokine profiles on intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and C virus infection.* Gastroenterology, 1997, v.112, nr.1, p.193–200.

9.Blatt L., Mutchnick M., Tong M., et al. *Assessment of hepatitis C virus RNA and genotipe from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States.* Journal Viral Hepatitis, 2000, May, vol.7, nr.3, p. 196–202.

10. Bonino F., Oliveri F., Colombatto P. *Hep C.* Complete Disease Management Basel, 1995, p.10.

11. Booth C., O'Grady J., Neubergher J. *Clinical guidelines on the management of hepatitis C.* Gut, July 1, 2001, vol. 49, p. 11–21.

12. Buligescu L. *Tratat de hepato-gastro-enterologie.* Vol.II. Editura Medicală Amaltea. Bucureşti, 1999, p. 278–287, 419–421.

13. Butt A., Justice A., Scanderson M., et. al. *Rate and predictors of treatment prescripsion for hepatitis C.* Gut. 2007, Mar, 56 (3), p. 385–389.

14. Cârstina D., Ciutică I. *Infecţia cu virusuri hepatice. Modalităţi evolutive şi posibilităţi terapeutice.* Cluj-Napoca, 2002, p. 104–118.

15. Castera L., Pawlotsky J. *Diagnosis and monitoring of viral Hepatitis.* BioMerieux, France, 2002, p. 18.

16. Ceauşu E., Căruntu F. *Infecţia cu virusurile hepatitice B şi C.* Boli infecţioase. Orizont 2004. Actualităţi, certitudini, controverse. Bucureşti, 2004, p. 137–149.

17. Cernescu C. *Virusuri hepatice cu transmitere parenterală.* Virusologie medicală. Ediţia a II-a. Editura medicală. Bucureşti, 2000, p. 233–267.

18. Chang K. *Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection.* In: rosen HR, Pawlotsky JM (eds). Clinics in liver disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003, vol. 7, p. 89–105.

19. Choo Q., Kuo G., Weiner A., et al. *Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome.* Science, 1989, 224, p. 359–362.

20. Cojuhari L. *Particularităţile clinico-epidemiologice a hepatitei virale C acute în dependenţă de vârstă.* Analele ştiinţifice ale USMF „N.Testemiţanu", vol.3B. Probleme actuale în medicina internă. Zilele Universităţii consacrate jubileului 60 de ani ai învăţământului medical superior din Republica Moldova (3-7 octombrie 2005). Ediţia a VI-a. Chişinău, 2005, p. 343–347.

21. Corey K., Ross A., Wurcel A., et.al. *Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct, 4(10), p. 1278–82.

22. Cramp M., Carucci P., et al. *Association betwen HLA class II genotypes and spontaneous clearance of hepatitis C viremia.* J. Hepatol. 1998, 29, p. 207–213.

23. Crotta S., Stilla A., Wack A., et al. *Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by major hepatitis C virus envelope protein.* J Exp Med. 2002, 195, p. 35–41.

24. Davis G. *Hepatitis C.* In: Schiff's disease of the liver. Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC (eds). Philadelphia: Lippincot Williams & Williams. 2003, p. 805–850.

25. De Rosa F., Bargiacchi O., Audagnotto S., et al. *Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C.* J Antimicrob Chemother. 2006, Feb, 57(2), p. 360–3.

26. Delic D., Nesic Z., Prosttan M., Simonovic J., Svirtlih N. *Treatment of anicteric acute hepatitis C with peginterferon alpha-2a plus ribavirin.* Vojnosanit Pregl. 2005, nov, 62(11), p. 865–868.

27. Deuffic S., Buffat L., Poynard T., et al. *Modeling the hepatitis C virus epidemic in France.* Hepatology, 1999, 29, p. 1596–1601.

28. Deterding K., Gruner N., Wiegand S., et al. *Early versus delayed tratment of acute hepatitis C: the German HEP- NET acute HVC-III study – a randomized controled trial* [Abstract]. S. Hepatology, 2009, 50 (S1), p. 380.

29. Dharancy S., Conti F., Desreu Maux P. et al. *Déséquilibre du profil des cytokines au cours de l'infection virale C.* Gastroenterol Clin Biol. 2001, 25, p. 595–604.

30. Di Martino V. *Hepatology,* 2004, v.40, p.1426–1433.

31. Dore G., Hellard M., Matthews G., et al. *Effective treatment of injecting drug Wers With recently acquired Hepatitis C virus infection.* Gastroenterology 2010, 138 (1), p. 123–135.

32. Dumbravă V., Romanciuc I., Lupaşco I. *Bolilie ficatului. Scheme şi tabele,* vol. 1. Chişinău, 2003, p. 130–139.

33. EASL *International Consensus Conference on Hepatitis C.* Paris, 26–28, February, 1999, Consensus statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol., 1999, 30, p. 956–961.

34. Ebihara T., Matsumoto M., Seya T. *HCV and innate immunity.* UIRUSU, 2008. sun, 58(1, 19–26).

35. Esteban R. *Epidemiology of hepatitis C virus infection;* J. Hepatol., 1993, 17, p. 563–566.

36. Fanning L., Levis J., Kenny-Walsh E., et al. *Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population* // Hepatology, 2000, Jun, vol.31, nr.6, p. 1334–7.

37. Farci P., Schimoda A., Coiana A. et al. *The outcome of acute hepatitis C predicted by evolution of the viral quasispecies.* Science, 2000, 288, p. 339–344.

38. Ferari C., et al. *Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection.* Journal of Hepatology, 1999, vol.31, p.31–38.

39. Feugh T., Polywka S., Zollner B., et al.: *Greater amount of HCV-RNA in tears compared to blood.* Microbiol. Immunol., 1994, 38, p. 157–158.

40. Francis D., Hadler S., Preneergast T. *Occurence of hepatitis A, B and non A, non B in the United States.* CDC Sentinel Country hepatitis. The American Journal of Medicine, 1984, 76, p. 69–74.

41. Freeman A., Marinos G., French R., Lloyd A. *Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection.* Immunol Cell Biol, 2001, 79, p. 515–536.

42. Gâlca R. *Hepatita virală C acută, forma icterică (diagnostic, particularităţi şi sechele).* Autoreferatul tezei de doctor în medicină. Chişinău, 1995, p.15.

43. Ggigorescu M. *„Tratat de hepatologie"* Ed. Medicală Naţională. Bucureşti, 2004, p. 346–351, 410–412.

44. Helbig K., Beard M. *The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment.* Biomark Med. Apr, 6(2), p. 141-50.

45. Helbig K., Eyre N., Yip E., Narayana S., Li K. *The antiviral protein viperin inhibits hepatitis C virus replication via interaction with nonstructural protein 5A.* Hepatology. 2011. Nov, 54(5), p. 1506–17.

46. Hoofnagle J., Heller T. *Hepatitis C.* In Zakim D, Boyer Th D (eds). Hepatology. A textbook of liver disease. Philadelphia: Saunders, 2003, p. 1017–1062.

47. Hoofnagle J. *Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology 2002, 36, S 21-S 29.

48. Hofer H., Waekins–Riedel T., Jannata O., et al. *Spontaneuos viral clearence in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load.* J Hepatology, 2003, vol 37, p. 60–54.

49. Howell C., Jeffers L., Hoofnagle J. *Hepatitis C*. In: African Americans: Summary of Workshop. Gastroenterology, 2000, 119, p. 1385–1396.

50. Ianot C., Couronce A., Boudart A. *Le virus des hepatitis C (non-A, non-B). Donnees nouvelles, sa place en transfusion sanguine*. Spectra biol., 1989, 7, nr.6, p. 29–34.

51. Iarovoi P., Rîmiş C., Isac M., Spînu C., Andriuţă V., Iarovoi L. *Morbiditatea prin hepatite virale acute parenterale în Republica Moldova şi rezultatele obţinute în combaterea lor.* Conferinţa a II-a Republicană „Actualităţi în gastrohepatologie: aspecte terapeutice şi chirurgicale", 15–16 mai, Chişinău, 2003, p. 203–207.

52. Ispsaragrisil S., Kalfman D., Thongput A., et al. *Association of seropositivity for hepatitis and aplastic anemia in Thailand.* Hepatology, 1997, vol.25, nr.5, p. 1255–1258.

53. Ivan A. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile.* Ed. Polirom. Iaşi, 2002, p. 284–290.

54. Jurado A., Cardaba B., Jara P. et al. *Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens.* J. Hepatol, 1997, v.26, nr.5, p. 983–992.

55. Kato N., Oosuyama Y., Sekiya H., et al. *Genetic drift in hypervariable region 1 of the genome in persistent hepatitis C virus infection.* – J. Virol., 1994, v.68, p. 4776–4784.

56. Kamal S., Moustofa K., Cheh S., et al. *Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randamized trial.* Hepatology 2006, 43 (5), p. 923–931.

57. Lasser L., Langlet P. *What is the optimal duration of therapy in patients with hepatitis C genitype 2 or 3 infection.* Acta Gastroenterol Belg, 2008 Jul–Sept, 71 (3), p. 298–302.

58. Large M., Kittlesen D., Hahn Y. *Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence. Journal Immunology,* 1999, vol.162, p. 931–938.

59. Lauer G., Walker B. *Hepatitis C virus infection.* New England Journal of Medicine, 2001, vol. 345, p. 41–52.

60. Liang T., Reherman B., Seeff L., Hoffnagle J. *Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C.* Ann Intern Med, 2000, 132, p. 296–305.

61. Limatibul S., Shore A., Dosh H., Gerfand W. *Theophylline modulation of E resette formation and indicator of T – cell maturation.* Clin. and Exp. Immunol., 1978, 33, nr.3, p. 503–510.

62. Licata A., Bana D., Camma C., et al. *When and haw to treat acute hepatitis C?* J Hepatology, 2003, vol. 39, p. 1056–1062.

63. Maher J. *Cytokines:* Overview. Semin Liver Dis 1999, 19, p. 109–115.

64. Manns M., Wedemeyer H. *Immune aspects of liver disease: lessons for the treatment autoimmune and viral hepatitis.* 8th United European Gastroenterology Week. Gastro Conference Coverage. Medscape, 2001.

65. Mauss, Berg, Rockstroh, et al. *Short Guide to hepatitis C*, The Flying Publisher, 2011, p. 15–17.

66. Margaret J. *Citokines in viral infection.* Semin Liver Dis, 1999, 19, p. 157–169.

67. Memon M., Memon M. *Hepatitis: an epidemiological review.* J Virol Hepatitis, 2002, 9, p. 84–100.

68. Mondelli M. *Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C.* J Hepatology 1996, v.25, nr.2, p. 232–239.

69. Naumov N. *Hepatitis C virus infection in Eastern Europe.* J Hepatol, 1999, 31 (suppl), p. 88–91.

70. Neddermann P., Clementi A., De F. *Hyperphophrylation of hepatitis C virus NS5A protein requirers on acute NS3 proteaze, NS4A, NS4B and NS5A encoded on the same polyprotein.* J virol, 1999, vol 73, p. 9984–9991.

71. Nelson D., Marousis C., Davis G., et al. *The role of hepatitis C virus – specific cytotoxic T limphocytes in chronic hepatites C.* J Immunol, 1997, v.158, p. 1473–1481.

72. Neumann-Haffelin C., Blum H., Chisari F., Thimme R. *T cell response in hepatitis C virus infection.* J Clin Virol, 2005, Feb, 32(2), p. 75–85.

73. Oderberg J., Yun Z., Sonnerborg A., et al. *Variation of hepatitis C virus hypervariable region in immunocompromised patients.* J Infect Dis, 1997, vol. 175, nr.4, p. 938–944.

74. Okamoto H., Mishiro S. *Genetic heterogeneity of hepatitis C virus.* J Intervirology, 1994, 37,2, p. 68–76

75. Pântea V., Cojuhari L. *Importanţa decelării ARN–VHC şi spectrului anti–VHC în diagnosticul şi prognosticul hepatitei acute virale C.* Clujul Medical, vol LXXXI supl. 2008, p. 88–89.

76. Pântea V., Cojuhari L. *Tratamentul cu Pegasys şi Copegus tratament de referinţă în hepatita acută virală C.* Clujul Medical, vol LXXXI supl. 2008, p. 89–90.

77. Pântea V., Cebotarescu V., Cojuhari L., Dmitriev O. Managementul hepatitei virale C acute. Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină. Nr.5(44), Chiţinău, 2012, p. 26–27.

78. Pântea V. *Hepatitele virale acute şi cronice.* Actualităţi, Chişinău, 2009, p. 227.

79. Pântea V. *Hepatitele virale C, B şi D acute şi cronice. Particularitaţile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive şi de tratament.* Chişinău, 2011, p. 49–61.

80. Pântea V., Spînu C., Cuşnir G., et.al. *Particularităţile clinice, imunologice şi optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C.* Recomandări metodice. Chişinău, 2006.

81. Pavio N., Lai M. *The hepatitis C virus: how to evade the immune system?* Journal Bioscience, 2003, vol.28, p. 287–304.

82. Pawlotsky J. *Hepatitis C virus genetic variability: pathogenetic and clinical implications.* Clin Liver Dis, 2003, 7, p. 44–66.

83. Peters L., Lindhardt B. *Acute hepatitis C virus infection-clinical manifestations, diagnosis and treatment.* Ugeskr Laeger. 2006 Oct 16, 168(42), p. 3601–4.

84. Polyak S. *Hepatitis C virus – cell interactions and their role in pathogenesis.* Clinical Liver Disease, 2003, vol.7, nr.1, p. 67–88.

85. Rădulescu A. *Hepatita acută virală.* Epidemiologie practică pentru medicii de familie; sub red. Bocşan I. S. Ed. Medicală Universu-tară „Iuliu Haţieganu". Cluj-Napoca, 1999, p. 300–306.

86. Rebedea I. *Boli infecţioase.* Bucureşti, 2000, p. 288–293.

87. Rehemann B., Chisari F.. *Cell mediated immune response to the hepatitis C virus.* Curr Top Microbiol Immunol, 2000, 242, p. 299–325.

88. Rehemann B. *Interaction between the hepatitis C and their role in pathogenesis.* In: Rosen HR, Pawlotsky JM (eds). Clinics in liver disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003, vol. 7, p. 67–88.

89. Rehemann B. *Interaction between the hepatitis C virus and immune system.* Semin liver Dis, 2000, p. 127–141.

90. Resti M., Azzari C., Mannelli F., et al.: *Mother to child transmission of hepatitis C: prespective study of risc factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV 1;* BMJ, 1998, 317, p. 437–440.

91. Rodriques–Torres M., Sefters L., Sheikh M., et al. *Peginterferon alfa–2a and ribavirin in Latino and non–Latino withes with hepatitis C.* New Engl J Med, 2009 Jan 15, 360 (3), p. 257–267.

92. Rosen H., Pawlotsky (edts). *Clinics in liver disease – scientific advances in hepatitis C virus.* VB Saunders Company – Philadelphia, 2003, 7, p. 1–285.

93. Santantonio T., Fasano M., Sinisi E., et al. *Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance.* J Hepatol 2005, 42, p. 329–33.

94. Soriano V., et al. EASL 2012. Abstract 1420.

95. Ankovic-Djordjevic D., Djordjevic N., Tasic G., et.al. *Hepatitis C virus genotypes and the development of hepatocellular carcinoma.* Chin J Dig Dis. 2007, 8(1), p. 42–7.

96. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic şi tratament).* Chişinău 2008, p. 199.

97. Sulkowski M., et al. EASL 2012. Abstract 1422.

98. Thimme R., Oldach D., Ciang K., et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C, virus infection. J Exp Med, 2001, 194, p. 1395-1406.

99. Thomas H., Karayiannis P. *New hepatitis viruses-In:* Arroyo V, Bosh J, Bruquera M, Rodes J. (edts): Therapy in liver diseases, Barselona, Masson, SA, 1997, p. 211–217.

100. Thio C., Carrington M., Goedert J. et al. *The association of HLA-CW 04 an hepatitis virus persistence.* Hepatology, 2000, 32, p. 269.

101. Tovo P., Palomba E., Ferraris G., et al.: *Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with HIV type 1;* Clin. Infect. Dis., 1997, 25, p. 1121–1124.

102. Tseng C., Klimpel G. *Binding of hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibitis natural killer cell functions.* J Exp Med, 2002, 195, p. 43–49.

103. Urbani S., Amadei B., Cariani E., Fisicaro P., Orlandini A., Missale G., Ferrari C. *The impairment of CD8 responses limits the selection of escape mutations in acute hepatitis C virus infection.* J Immunol, 2005, Dec 1, 175(11), p. 7519–7529.

104. Wasley A., Alter M. *Epidemiology of hepatitis C:* geografic differences and temporal trends. Semin Liver Dis, 2000, 20, p. 1–16.

105. Wedemeyer H., Cornberg M., Manns M. *Immunopathogenesis and Therapy of hepatitis C.* In Gershwin M, Vierling J, Manns M., Liver Immunology, 2003, p. 223–247.

106. WHO. *Global surveillance and control of hepatitis C.* Report of WHO. Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerh, Belgium: J Virol Hepat, 1999, 6, p. 35–47.

107. Wiegand J., Buggisch P., Boecher W., et al. *Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection.* The HEP-NET acute HCV-II study. Hepatology 2006, Feb, 43(2), p. 250–256.

108. Willems M., Metselaar H., Tilanus H., Schalm S., Man R. Liver transplantation and hepatitis C. Transplant Int 2002, 15, p. 61–72.

109. Yeung L., King S., Roberts E. *Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.* Hepatology, 2001, 34, p. 223–229.

110. Yoshioka K., Aiyama T., Okumura A., et al. *Humoral immune response to hipervariable region of hepatitis C virus differens between genotypes 1b and 2a.* J Infect Dis, 1997, v.175, nr.3, p. 505–511.

111. Блохина Н. П., Цурикова Н. Н. *Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда.* Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы, Nr. 2 (15), 2002, с. 12–15.

112. ГЕПАТИТ С. КОНСЕНСУС 2002. *Вирусные гепатиты.* Достижения и перспективы. Информационный бюллетень, №2(15), 2002, с. 3–11.

113. Губергриц Н. Б. *Хронические гепатиты и цирозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение.* Донецк, 2002, том 21, с. 124–126.

114. Ершова О. Н. *Характеристика современных эпидемиологических особенностей НС-вирусной инфекции и активность перинатальной передачи вируса гепатита С:* Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000.

115. Ершова О. Н., Шахгилльдян И. В., Кузин С. Н., Кириллова И. Л., Коленова Т. В., Розова А. В., Самохвалов Е. И. *Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С.* Эпидемиология и инфекционные болезни, Москва, nr.1, 2005, с. 39–41.

116. Иванов В. В. *НС-вирусная инфекция у детей и подрос-тков.* Учебное пособие СПб. 2002.

117. Ивашкин В. Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей.* Руководство для врачей. Москва, 2002, с. 79–84.

118. Каира А. Н, Ющенко Г. В. *Вирусные гепатиты В и С среди медицинских работников Московской области и их профилактика.* Эпидемиол. и инфекц. бол. М., 2002, 2, с. 30–34.

119. Караулова А. В. *Клиническая иммунология и аллергология.* Медицинское информационное агентство. Москва, 2002, с. 75.

120. Лобзин Ю. В. *Гепатит С. Руководство по инфекционным болезням.* Санкт-Петербург, Фолиант, 2000, с. 337–340.

121. Михайлов М. И. *Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления).* Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень, т. 2, с 8–18.

122. Семененко Т. А. *Клеточный иммунный ответ при гепатите С. Вирусные гепатиты достижения и перспективы,* 2000, 1 (www.hepatitinfo.ru)

123. Стротаков Г. И., Байкова И. Е., Никитин И. Г. *Острый гепатит С, вопросы диагностики и лечения. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии,* №4, 2004, с. 8–12.

124. Чернобровкина Т. Я. *Оценка эффективности терапии больного гепатитом С фосфогливом с учетом показателей спец-иифического гуморального иммунитета.* Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004, с. 29.

125. Шахгильдян И. В. *Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С.* Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы т. 2(9), 2000, с. 3–4.

126. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. *Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика).* М., 2003, с. 171–236.

127. Учайкин В. Ф., Носевич Н. И., Чередниченко Т. В. *Вирусные гепатиты от А до TTV у детей.* Москва 2003, с. 189–210.